



ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 307/33, C07K 5/10, A61K 38/07, 31/34	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/03852
		(43) Date de publication internationale: 28 janvier 1999 (28.01.99)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01480

(22) Date de dépôt international: 9 juillet 1998 (09.07.98)

(30) Données relatives à la priorité:
97/08932 15 juillet 1997 (15.07.97) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUCHET, Raphaël [FR/FR]; 7, rue des Berges, F-93500 Pantin (FR). BRION, Francis [FR/FR]; 4, impasse de Duroux, F-31500 Toulouse (FR). COLLADANT, Colette [FR/FR]; 26, rue Richard Gardebled, F-93110 Rosny-sous-Bois (FR). LAGOUAR-DAT, Jacques [FR/FR]; 21, clos des Cascades, F-93160 Noisy-le-Grand (FR).

(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).

(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

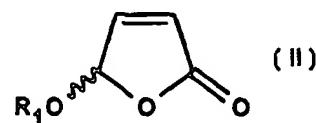
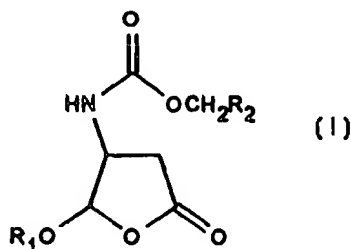
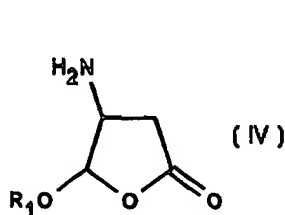
Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(54) Title: METHOD FOR PREPARING ALKYOXY FURANONE DERIVATIVES, COMPOUNDS OBTAINED BY SAID METHOD AND USE OF SAID COMPOUNDS

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES AMINES D'ALKYLOXYFURANONE, COMPOSES ISSUS DE CE PROCEDE ET UTILISATION DE CES COMPOSES



(57) Abstract

The invention concerns a novel method for preparing compounds of formula (IV) or (I) from racemic alkoxyfuranone of formula (II) in which R₁ and R₂ are as defined in the description, the said novel compounds of formula (IV) and the intermediate compounds of said method, and the use of compounds of formula (IV) or (I) in the synthesis process of compounds inhibitors of interleukin-1β converting enzyme.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de composés de formule (IV) ou (I) à partir d'alkyloxyfuranone racémique de formule (II), R₁ et R₂ étant tels que définis dans la description, les composés nouveaux de formule (IV) ainsi que les composés intermédiaires de ce procédé, et l'utilisation des composés de formule (IV) ou (I) dans le procédé de synthèse de composés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'interleukine-1β.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

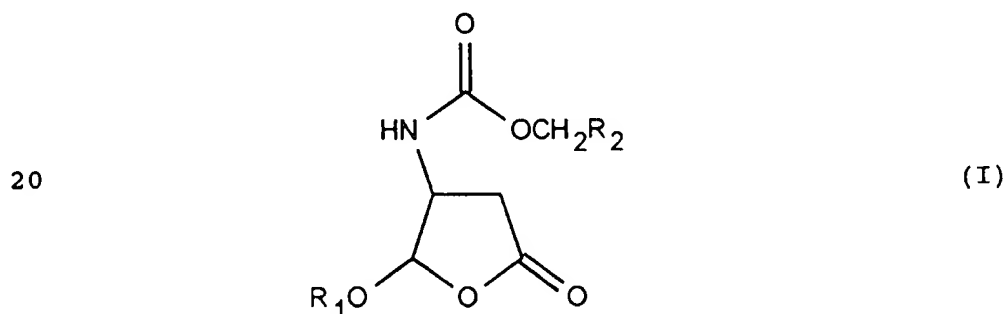
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES AMINES D'ALKYLOXYFURANONE, COMPOSES ISSUS DE CE PROCEDE ET UTILISATION DE CES COMPOSES

5 La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de dérivés aminés d'alkyloxyfuranone, les composés issus de ce procédé et l'utilisation de ces composés dans la synthèse d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'interleukine-1bêta.

10 Les demandes de brevets WO9535308, WO9722619, WO9722618, EP519748, WO9633209 décrivent des composés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'interleukine-1bêta.

Le procédé de préparation de certains des composés décrits dans les demandes de brevets citées plus haut met en
15 oeuvre les composés de formule (I) suivants :



25 dans laquelle R_1 représente un radical éthyle et R_2 représente un radical $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

Les composés de formule (I) sont préparés à partir d'acide L-aspartique protégé et nécessitent 4 étapes de synthèse : 1) acylation, 2) réduction, 3) oxydation, 4)
30 cyclisation, (Chapman K.T. et al Bioorg. Med. Chem. Lett. 2(6), 613-8 (1992)).

Ce procédé présente des inconvénients importants, notamment dans le cas où l'on désire obtenir des composés de formule (I) chiraux. Il faut en effet mettre en oeuvre un
35 réactif chiral de départ coûteux : l'acide L-aspartique β -tert-butylester, et surtout utiliser des méthodes chromatographiques pour isoler et/ou purifier les différents diastéréoisomères.

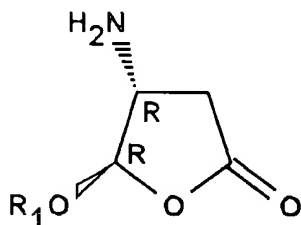
La présente invention a donc pour objet de trouver une autre voie de synthèse des composés de formule (I), qui évite de partir de ce produit de départ et qui ne nécessite pas de séparations par chromatographie.

La demanderesse propose donc une nouvelle voie de synthèse, à partir d'alkyloxyfuranone de formule (II), sous forme racémique, permettant d'avoir accès aux composés nouveaux de formules (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) telles que définies plus bas, salifiés ou non salifiés, qui sont par la suite, le cas échéant protégés, afin d'obtenir notamment les composés de formule (I).

Ce procédé présente l'avantage de pouvoir être mis en oeuvre à grande échelle, à partir d'un composé de formule (II), aisément accessible et peu coûteux, avec les étapes de séparation et/ou de purification s'effectuant par cristallisation et non par chromatographie. Chaque diastéréoisomère de formule (III), (IV) ou (I) peut ainsi être isolé.

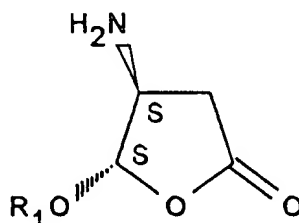
La présente invention a donc d'une part pour objet des composés de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) suivants :

20



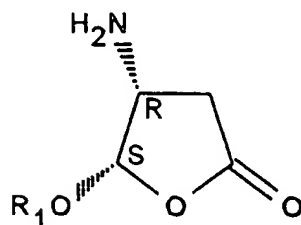
25

(IVa)

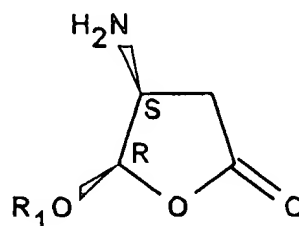


(IVb)

30



(IVc)



(IVd)

35

dans lesquelles R_1 est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupement phénylalkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition

avec les acides.

L'invention s'étend naturellement aux sels des composés de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd), comme par exemple les sels formés avec des acides minéraux ou organiques sur
5 l'amine. Il peut alors s'agir des acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou
10 éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

Il peut également s'agir des acides chloroacétique ou trichloroacétique. Il s'agit tout particulièrement des sels formés avec l'acide chlorhydrique.

15 Lorsque R_1 est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, il s'agit notamment de méthyle, éthyle, butyle ou propyle, et tout particulièrement d'éthyle.

Par phénylalkyle, on entend de préférence le groupement benzyle.

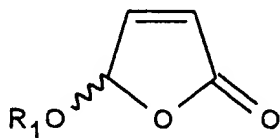
20 L'invention a plus particulièrement pour objet le composé de formule (IVd) tel que défini précédemment, ainsi que ses sels d'addition avec les acides.

L'invention a tout particulièrement pour objet le composé de formule (IVd) dans laquelle R_1 est un groupement éthyle,
25 ainsi que ses sels d'addition avec les acides.

La présente invention a d'autre part pour objet un procédé de préparation de composés de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) tels que décrits plus haut, caractérisé en ce qu'il comporte l'une au moins des étapes suivantes :

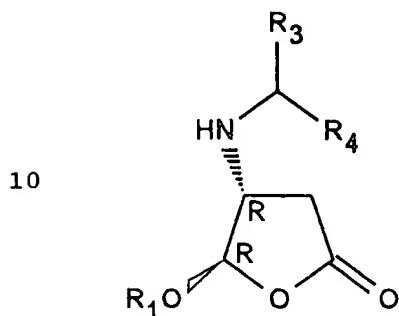
30 a) action d'une arylamine de formule $R_3R_4CHNH_2$ dans laquelle R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone et R_4 est un aryle éventuellement substitué, sur l'alkyloxyfuranone racémique de formule (II) :

35

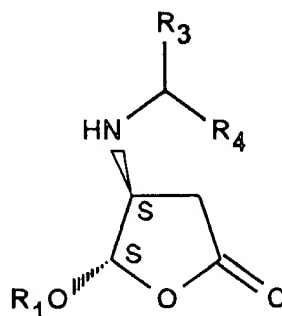


(II)

dans laquelle R_1 est un groupement alkyl renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ou phénylalkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone,
 et obtention des composés isomères trans (4R,5R) et (4S,5S) respectivement de formules (IIIa) et (IIIb) :



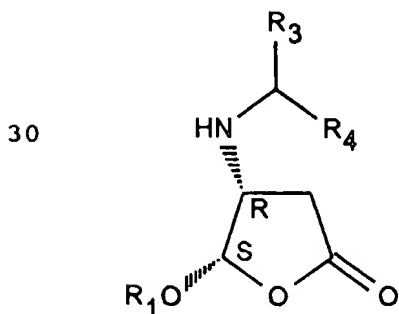
15 (IIIa)



(IIIb)

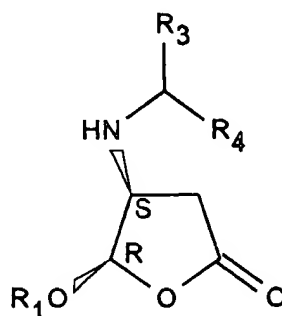
qui ensuite

- sont séparés par cristallisation en effectuant le cas échéant une ou plusieurs réactions de salification,
- 20 - ou, lorsque R_3 est un atome d'hydrogène, sont dédoublés par action d'un acide optiquement actif,
- b) le cas échéant, réaction d'épimérisation du composé de formule (IIIa) ou (IIIb), salifié ou non salifié, en présence d'un acide, afin d'obtenir les composés isomères cis (4R,5S) ou (4S,5R) de formule (IIIc) ou (IIId), qui sont le cas
- 25 échéant salifiés,



35

(IIIc)



(IIId)

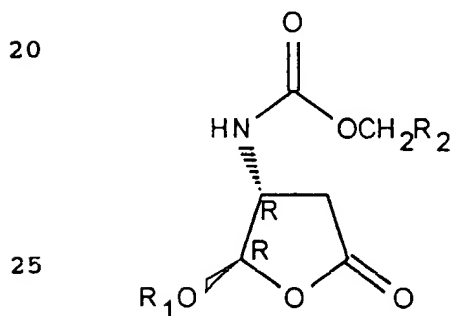
c) réaction d'hydrogénolyse,

- soit sur l'isomère trans (4R,5R) ou (4S,5S) de formule

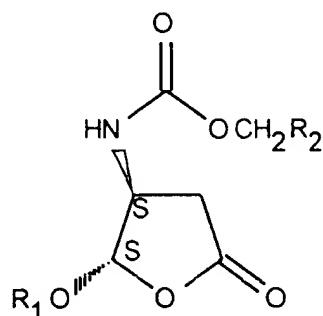
(IIIa) ou (IIIb), salifié ou non salifié, afin d'obtenir le composé de formule (IVa) ou (IVb) sous la forme de l'isomère trans (4R,5R) ou (4S,5S) tel que défini précédemment, qui est le cas échéant salifié et/ou protégé,

5 - soit sur l'isomère cis (4R,5S) ou (4S,5R) de formule (IIIc) ou (IIId), salifié ou non salifié, afin d'obtenir le composé de formule (IVc) ou (IVd) sous la forme de l'isomère cis (4R,5S) ou (4S,5R), tel que défini précédemment, qui est le cas échéant salifié, et/ou protégé.

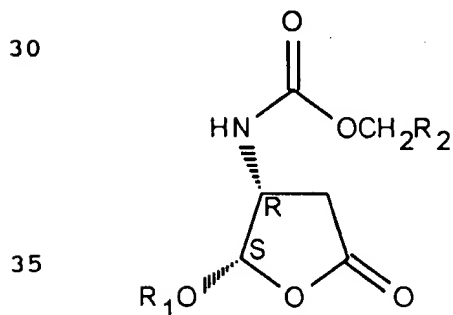
10 En particulier la réaction de protection des amines de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd), salifiées ou non salifiées s'effectue par action du chloroformiate de formule $\text{Cl-CO-O-CH}_2\text{-R}_2$, R_2 représentant un radical terbutyl, $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ -alkényle, $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ -alkynyle ou phényle, substitué ou non
 15 substitué, afin d'obtenir les composés de formule (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id), respectivement sous la forme des diastéréoisomères trans (4R,5R), (4S,5S) ou cis (4R,5S), (4S,5R), qui le cas échéant sont salifiés,



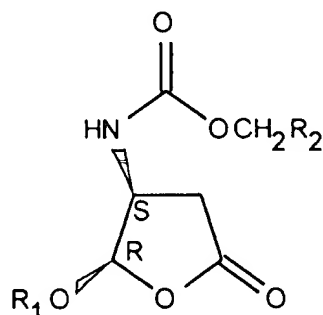
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

L'action de l'arylamine de formule $R_3R_4CHNH_2$ sur l'alkyloxyfuranone racémique de formule (II) s'effectue selon les méthodes classiques requises par la réaction de Michael, à savoir notamment dans un solvant aprotique dipolaire tel que le diméthylformamide à température ambiante. On peut opérer aussi avec la phényléthylamine R ou S ou dans de l'isopropanol aqueux.

La séparation des deux isomères trans (4R,5R) et (4S,5S), à savoir respectivement les composés de formules (IIIa) et (IIIb) par cristallisation s'effectue selon les méthodes connues de l'homme du métier concernant les séparations des isomères. A titre d'exemple préféré la séparation s'effectue par action d'acide trichloroacétique dans un solvant tel que le tertbutylméthyléther ou l'isopropanol aqueux. L'isomère trans (4R,5R) (IIIa) est cristallisé sous forme de sel de l'acide trichloroacétique, alors que l'isomère trans (4S,5S) (IIIb) est récupéré sous forme de sel d'acide monochloroacétique par traitement des liqueurs mères en présence d'acide monochloroacétique.

Lorsque R_3 est un atome d'hydrogène (amine non chirale) la séparation (dédoublage) s'effectue alors au moyen d'un acide chiral tel que l'acide tartrique, camphosulfonique, salicylique, dibenzoiltartrique, R^+ 2,4-hydroxyphénoxypropionique.

La réaction d'épimérisation sur l'un des isomères (4R,5R) ou (4S,5S) de formule (IIIa) ou (IIIb) s'effectue en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure ferrique, le tétrachlorure de titane éventuellement complexé avec du tétrahydrofurane, le trichlorure de bore, l'éthérate de trifluorure de bore et le tétrachlorure d'étain ou d'un acide organique tel que l'acide méthane sulfonique, l'acide trifluoroacétique et l'acide paratoluènesulfonique. Il s'agit de préférence de tétrachlorure d'étain, en présence d'un solvant peu polaire tel que le dichlorométhane, ou de l'acide méthanesulfonique dans un solvant tel que le toluène.

La réaction d'hydrogénolyse sur les diastéréoisomères cis ou trans de formule (IIIa), (IIIb), (IIIc) ou (IIId), s'effectue selon les méthodes classiques connues de l'homme

du métier, par exemple par action d'hydrogène en présence de palladium sur charbon à 10 % dans le tétrahydrofuranne.

La réaction d'acylation avec le chloroformiate s'effectue de préférence en présence d'une base telle que la
5 pyridine, dans un solvant peu polaire tel que le dichlorométhane.

La formation de la base à partir du sel correspondant, c'est-à-dire le retour à l'amine libre, ainsi que les méthodes de salification avec les acides tels que définis
10 précédemment s'effectuent selon les méthodes connues de l'homme du métier.

En ce qui concerne les composés de formule (III) lorsque R_3 est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, il s'agit de préférence de méthyle ou d'éthyle et
15 lorsque R_4 est un groupement aryle, il s'agit de préférence de phényle ou naphthyle.

En ce qui concerne les composés de formule (I), lorsque R_2 est un groupement (C_2-C_4) alkényle ou (C_2-C_4) alkynyle, il s'agit de préférence de $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2-CH_3$,
20 $-C\equiv C-CH_3$.

Les réactions de protection des composés de formule (I) s'effectuent selon les méthodes connues par l'homme du métier et notamment par référence à l'ouvrage de Philip J. Kociensky Protecting Groups Ed. Georg. Thieme Verlag Stuttgart New-York
25 1994.

La présente invention a plus particulièrement pour objet le procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que la séparation par cristallisation des composés de formules (IIIa) et (IIIb) s'effectue :

- 30 a) par action d'acide trichloroacétique, afin d'obtenir le sel correspondant de formule (IIIa) ou (IIIb),
b) puis par action de l'acide monochloroacétique, sur les liqueurs mères afin d'obtenir le sel correspondant à l'autre diastéréoisomère de formule (IIIa) ou (IIIb).

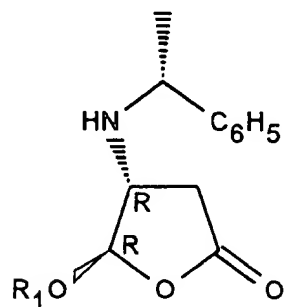
35 La présente invention a tout particulièrement pour objet un procédé de préparation tel que décrit précédemment des composés de formule (IVd) ou (Id) tels que définis précédemment, caractérisé en ce qu'il comporte l'une au moins des

étapes suivantes :

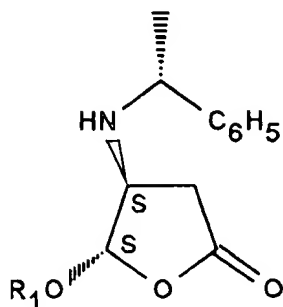
a) action de la phényléthylamine S sur le composé de formule (II), afin d'obtenir les composés de formules (III'a) et (III'b) suivants :

5

10



(III'a)



(III'b)

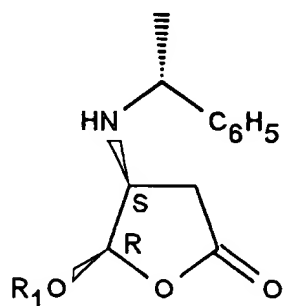
15

b) séparation des stéréoisomères trans de formules (III'a) et (III'b) par action d'acide trichloroacétique afin d'obtenir le stéréoisomère (III'a) (4R,5R) sous forme de sel d'acide trichloroacétique puis par action d'acide monochloroacétique, afin d'obtenir le stéréoisomère (III'b) (4S,5S) sous forme de sel d'acide monochloroacétique,

20 c) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une base,

d) réaction d'épimérisation du stéréoisomère (4S,5S) de formule (III'b) en présence d'un acide afin d'obtenir un stéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III'd) :

30



(III'd)

35

e) le cas échéant cristallisation après salification par action d'un acide tel que l'acide monochloroacétique ou dichloroacétique,

- f) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une base,
- g) le cas échéant recristallisation après salification notamment sous forme de chlorhydrate,
- 5 h) hydrogénéolyse du stéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III'd), afin d'obtenir le composé de formule (IVd) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R)
- i) le cas échéant action du chloroformiate d'allyle sur le composé de formule (IVd) afin d'obtenir le composé de formule
- 10 (Id) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R), avec R_1 représentant $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

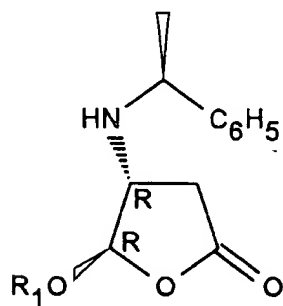
La présente invention a également tout particulièrement pour objet un procédé de préparation tel que décrit précédemment des composés de formule (IVd) ou (Id) tels que définis

15 précédemment, caractérisé en ce qu'il comporte l'une au moins des étapes suivantes :

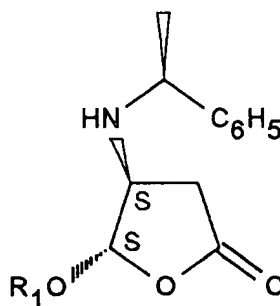
- a) action de la phényléthylamine R sur le composé de formule (II), afin d'obtenir les composés de formules (III"a) et (III"b) suivants :

20

25



(III"a)

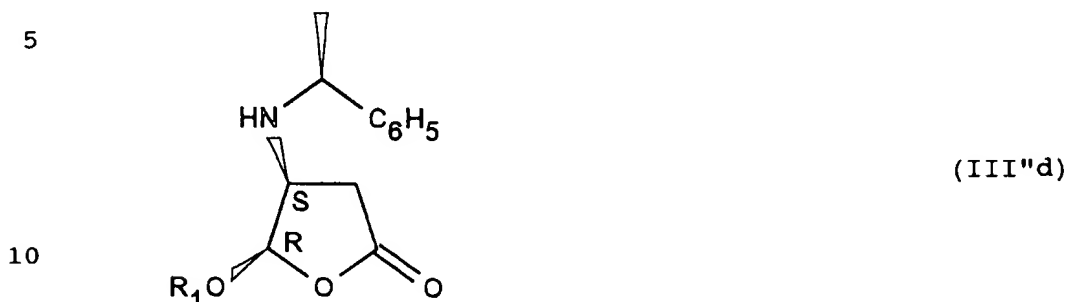


(III"b)

30

- b) dédoublement des stéréoisomères trans de formules (III"a) et (III"b) par action d'acide trichloroacétique afin d'obtenir le stéréoisomère (III"b) (4S,5S) sous forme de sel d'acide trichloroacétique puis par action d'acide monochloro-
- 35 roacétique afin d'obtenir le stéréoisomère (III"a) (4R,5R) sous forme de sel d'acide monochloroacétique,
- c) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une base,

d) réaction d'épimérisation du stéréoisomère (4S,5S) de formule (III"b) en présence d'un acide afin d'obtenir un diastéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III"d) :



- e) le cas échéant cristallisation après salification par
 15 action d'un acide tel que l'acide monochloroacétique ou
 dichloroacétique,
 f) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une
 base,
 g) le cas échéant recristallisation après salification
 20 notamment sous forme de chlorhydrate,
 h) hydrogénolyse du stéréoisomère cis (4S,5R) de formule
 (III"d), afin d'obtenir le composé de formule (IVd) sous la
 forme du diastéréoisomère cis (4S,5R)
 i) le cas échéant action du chloroformiate d'allyle sur le
 25 composé de formule (IVd) afin d'obtenir le composé de formule
 (Id) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R).

L'invention a tout particulièrement pour objet le
 procédé tel que défini précédemment caractérisé en ce que
 l'addition de l'amine sur le composé de formule (II)
 30 s'effectue dans le diméthylformamide ou dans l'isopropanol
 aqueux.

L'invention a tout particulièrement pour objet le
 procédé tel que défini précédemment caractérisé en ce que la
 réaction d'épimérisation s'effectue avec le tétrachlorure
 35 d'étain ou l'acide méthane sulfonique.

L'invention a tout particulièrement pour objet le
 procédé tel que défini précédemment caractérisé en ce que R_1
 est un radical éthyle.

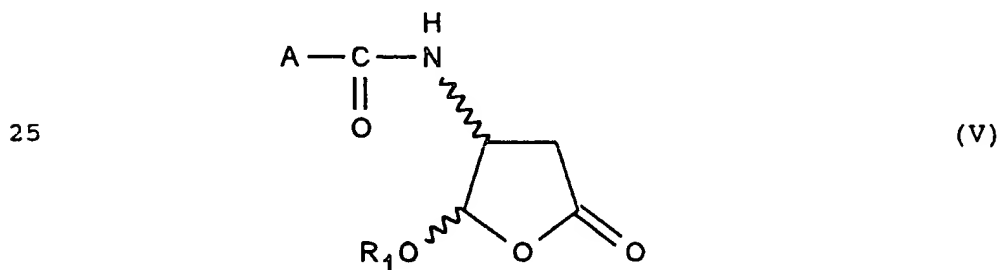
L'invention a tout particulièrement pour objet le procédé tel que défini précédemment caractérisé en ce que la séparation des stéréoisomères trans avec l'acide trichloroacétique (étape b) s'effectue dans l'isopropanol aqueux.

5 L'invention a tout particulièrement pour objet le procédé mettant en oeuvre la phényléthylamine (R) caractérisé en ce que la réaction d'épimérisation du stéréoisomère (4S,5S) de formule (III"b) (étape d) s'effectue en présence d'acide méthane sulfonique dans le toluène.

10 L'invention a tout particulièrement pour objet le procédé mettant en oeuvre la phényléthylamine (R) caractérisé en ce que la cristallisation (étape e) s'effectue par action d'acide dichloroacétique dans le toluène.

L'invention a également pour objet l'utilisation :

15 soit des composés de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) tels que définis précédemment ou issus du procédé tel que décrit précédemment,
soit des composés de formule (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id) issus du procédé tel que décrit précédemment dans des réactions
 20 d'amidification à partir d'acide de formule A-COOH pour obtenir un composé de formule (V) suivant :



30 A représentant un radical organique quelconque.

L'invention a également pour objet l'utilisation :

soit des composés de formule (IVb) ou (IVd) tels que définis précédemment ou issus du procédé tel que décrit précédemment,
soit des composés de formule (Ib) ou (Id) issus du procédé
 35 tel que défini précédemment dans la synthèse des composés de formule (V) ayant une activité inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'interleukine.

Ces composés de formule (V) sont notamment décrits dans

les demandes de brevets WO9535308, WO9722619, EP0519748 et WO9633209.

L'invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation :

5 soit du composé de formule (IVd) avec R_1 = éthyle tel que défini précédemment ou issu du procédé tel que décrit précédemment,

soit du composé de formule (Id) avec R_1 = éthyle issu du procédé tel que décrit précédemment dans la préparation d'un
10 composé de formule (V) ayant une activité inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'interleukine.

L'invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation :

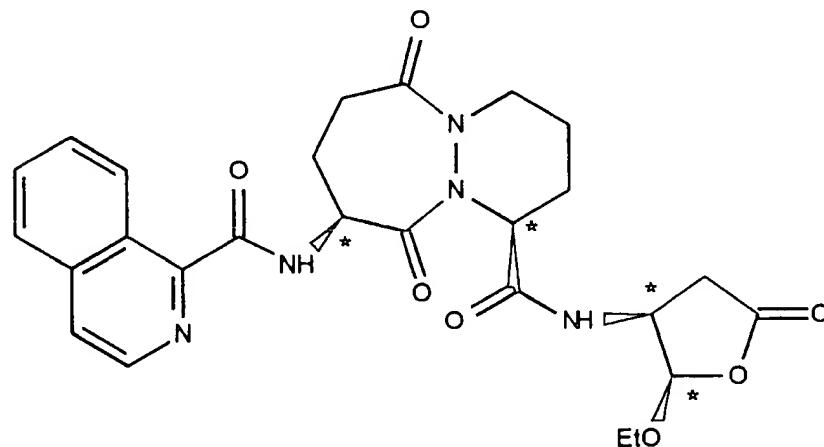
soit du composé de formule (IVd) avec R_1 = éthyle tel que
15 défini précédemment ou issu du procédé tel que décrit précédemment,

soit du composé de formule (Id) avec R_1 = éthyle issu du procédé tel que décrit précédemment dans la préparation du composé de formule (V) ayant la structure suivante :

20

25

30



Ce composé étant décrit dans la demande de brevet WO9722619 (Pdt 412e).

L'invention a également pour objet les composés de
35 formules (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides tels que décrits plus haut, à titre de composés intermédiaires nouveaux, à l'exception des composés de formules (III"a) et (III"b) avec R_1 = méthyle.

Les composés de formule (II) sont connus ou aisément accessibles à partir du méthoxyfuranone par action d'APTS (acide paratoluène sulfonique), en présence d'eau puis d'un réactif de formule $(R_1O)_3CH$ en présence d'une catalyse acide.

5 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : (2R-cis) (2-éthoxy-tétrahydro-5-oxo-3-furanyl)-carbamate de 2-propényl

Stade 1 : Addition de Michael

10 4(R*) dihydro-5-éthoxy-4[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone
On ajoute en 30 minutes entre 23 et 25°C, sous atmosphère inerte, 15 ml de R(+)phényléthylamine à 98 % à 15 g d'éthoxyfuranone racémique dans 75 ml de diméthylformamide, agite 24 heures la solution obtenue puis verse dans le mélange
15 eau/glace. On ajoute de l'éther isopropylique, extrait, lave et sèche, et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 27 g d'une huile correspondant au mélange des isomères trans 50/50 attendu.

RMN (CDCl₃ ; 250 HZ)

20	1,12 ; 1,22 (t)	CH ₂ CH ₃
	1,37 (dd)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
	2,13 (dd, J=3,5 et 17,5) ;	
	2,35 (dd, J=3 et 17,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone.
	2,70 (dd, J= 7,5 et 17,5) ;	
25	2,80 (dd, J = 7 et 17,5)	
	3,26 (m)	CH en 4 de la furanone
	3,30 à 3,90 (m)	CH ₂ CH ₃
	3,82 (m)	CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
	5,00 (d, J=1,5) et 5,32 (d, J=1,5)	CH en 5 de la furanone
30	7,2 à 7,4 (m)	5H aromatique

Stade 2 : Dédoublément des deux diastéréoisomères trans

A) obtention du diastéréoisomère trans (4S,5S)

trichloroacétate de 4(S)[4α(S*),5β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

35 On ajoute en 20 mn une solution de 10,6 g d'acide trichloroacétique (99,5 %) dans 50 ml de méthylterbutyléther à 27 g du mélange de diastéréoisomères obtenus au stade précédent dans 164 ml de méthylterbutyléther. La solution

obtenue est agitée 2 heures à 20-25°C puis 2 heures à 0-5°C. On obtient 12 g de l'isomère (4S,5S) sous forme de sel de l'acide trichloroacétique.

$[\alpha_D] = + 71^\circ$ (c = 1 % CH₃OH)

5 RMN (CDCl₃ ; 250 MHz)

1,15	(t)	CH ₂ CH ₃
1,75	(d, J=7)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
2,78	(dd, J=8,5 et 18,5) ;	
3,05	(dd, J=4 et 18,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone.
10 3,43	(ddd, J=2-4 et 8,5)	CH en 4 de la furanone
3,59	(dq 1H) 3,79 (dq 1H)	CH ₂ CH ₃
4,29	(q, J=7))	(-NH-CH(CH ₃)(Ph))
5,77	(d, J=1,5)	CH en 5 de la furanone
7,42 à 7,57		5H aromatique
15 9,80	(large)	H mobile

B) Obtention du diastéréoisomère trans (4R,5R)

chloroacétate de 4(R)[4α(R*),5β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

Les liqueurs mères du stade précédent sont lavées avec
 20 une solution saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, puis reextraite une fois avec de l'éther isopropylique. Après séchage on évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 15,45 g du produit attendu sous forme d'huile. On ajoute 5 g d'acide monochloroacétique aux 15,45 g de produit dans 130 ml
 25 d'isopropanol, et chauffe à 40°C. On observe une dissolution puis une cristallisation, puis agite 1 heure à température ambiante puis 2 heures à 0-5°C. On obtient 11,98 g de l'isomère (4R,5R attendu) sous la forme du sel de l'acide monochloroacétique.

30 Stade 3 : obtention du composé (4S,5S) désalifié

4(S)[4α(S*),5β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On mélange à température ambiante 11,8 g du sel obtenu au stade 2A et 120 ml de dichlorométhane puis on ajoute
 35 100 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après 10 mn d'agitation, on extrait, lave, sèche et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 7,1 g du produit désalifié.

$[\alpha_D] = +114^\circ$ ($c = 1 \%$ CH_3OH)

Stade 4 : épimérisation : obtention du diastéréoisomère (4S,5R)

**4(8)[4 α (8*),5 α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-
5 2(3H)-furanone**

On ajoute sous atmosphère inerte en 1 heure à $4 \pm 1^\circ\text{C}$, 28,6 ml de tétrachlorure d'étain 1M dans le dichlorométhane à 6,8 g du composé (4S,5S) désalifié obtenu au stade 3 dans 135 ml de dichlorométhane et agite 40 minutes à cette tempé-
10 rature. On ajoute ensuite 11 ml d'acide acétique, agite 30 minutes à 5°C , verse dans le mélange eau/glace, lave, ajoute du cyclohexane, amène à pH 7-8 par addition de bicarbonate de sodium, extrait au cyclohexane, sèche et évapore sous
15 pression réduite jusqu'à obtention de 4,39 g du produit attendu sous forme d'une huile correspondant au rapport cis/trans 90/10).

$[\alpha_D] = -1.5$ ($c = 1 \%$ CH_3OH)

RMN (CDCl₃ ; 250 MHz)

1,23	(t)	CH_2CH_3
20 1,40	(d, J=6,5)	CH_3 (-NH-CH(CH_3)(Ph))
2,39	(dd, J=11 et 17) ;	
2,61	(dd, J=8 et 17) ;	CH_2 en 3 de la furanone.
3,32	(m)	CH en 4 de la furanone
3,77	(m)	CH (-NH-CH(CH_3)(Ph))
25 4,96	(d, J=5)	CH en 5 de la furanone
7,20 à 7,40	(m)	5H aromatique

Stade 5 : formation du sel de l'acide monochloroacétique du diastéréoisomère cis (4S,5R)

**chloroacétate de 4(8)[4 α (8*),5 α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-
30 phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone**

On ajoute 1,82 g d'acide monochloroacétique (96 %), sous atmosphère inerte, à $20-25^\circ\text{C}$ à 5 g du diastéréoisomère cis obtenu au stade précédent dans 50 ml de tertbutylméthyléther. On obtient une solution qui cristallise rapidement et on
35 laisse 1 heure 30 à $+5^\circ\text{C}$. On obtient 5,75 g du produit attendu.

F = $106-108^\circ\text{C}$

$[\alpha_D] = -11.5$ ($c = 1 \%$ CH_3OH)

Stade 6 : hydrogénolyse**a) désalification (retour à l'amine libre)**

4(8)[4 α (8*),5 α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

5 On mélange à 0-5°C, sous atmosphère inerte, 5,55 g de sel monochloroacétique obtenu au stade précédent, 60 ml de dichlorométhane et 55 ml de bicarbonate de sodium, agite 10 minutes, lave, extrait, sèche et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 3,95 g de produit désalifié sous la forme d'une huile.

b) Formation du chlorhydrate

chlorhydrate de 4(8)[4 α (8*),5 α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute, goutte à goutte, à 0-5°C, 6,6 ml d'acide chlorhydrique 2N dans l'éther isopropylique à 3,36 g du produit obtenu précédemment dans 66 ml d'éther isopropylique et maintient 1 heure à cette température. On observe la cristallisation. On obtient 3,77 g de chlorhydrate attendu.

c) Hydrogénolyse

20 **chlorhydrate de (4(8)-cis)-4-amino-5-éthoxy-dihydro-2(3H)-furanone**

A une suspension de 4 g du chlorhydrate obtenu précédemment dans 60 ml de tétrahydrofurane on ajoute 1,8 ml d'eau pour obtenir une solution puis 400 mg de palladium sur charbon à 10 %. On agite sous 1,5 bar d'hydrogène pendant 18 heures à 27-28°C. Après filtration et rinçage avec le mélange tétrahydrofurane/eau on évapore sous pression réduite. On obtient 2,54 g de produit attendu.

$[\alpha_D] = -96^\circ$ (c = 1 % CH₃OH)

30 1,22	(t)	CH ₂ CH ₃
2,58	(dd, J=8 et 17,5) ;	
2,70	(dd, J=8 et 17,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone.
4,14	(dt, J=5,5 et 8)	CH en 4 de la furanone
3,61 ; 3,90	(m)	CH ₂ CH ₃
35 5,71	(d, J=5,5)	CH en 5 de la furanone
8,69	(sl)	3H mobiles

Stade 7 : Formation du carbamate d'allyle

(2R-cis) (2-éthoxy-tétrahydro-5-oxo-3-furanyl)-carbamate de

2-propenyle

On ajoute à +5°C, sous atmosphère inerte 3 ml de pyridine au mélange constitué de 2,4 g du produit obtenu au stade précédent, 50 ml de dichlorométhane et 1,55 ml de chloroforme miate d'allyle, agite une heure à cette température puis ajoute 0,56 ml de chloroformiate d'allyle et 1 ml de pyridine. On agite 6 heures à température ambiante verse dans l'eau, extrait avec du dichlorométhane, lave, sèche, évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 2,66 g de produit brut que l'on recristallise dans de l'éther isopropylique. On obtient 1,95 g de produit pur attendu.

$[\alpha_D] = -56^\circ$ (c = 1 % CH_2Cl_2)

1,26	(t)	CH_2CH_3
2,47	(dd, J=10 et 17,5) ;	
15 2,84	(dd, J=8,5 et 17,5) ;	CH_2 en 3 de la furanone
3,67	(dq) et 3,92 (dq)	CH_2CH_3
4,55	(m)	CH en 4 de la furanone
4,59	(dl)	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
5,45	(d, J=5,5)	CH en 5 de la furanone
20 5,25	(dq) et 5,33 (dq)	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
5,30	masqué	$\text{N}-\text{H}$
5,93	(m)	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$

EXEMPLE 2 : (2R-cis) (2-éthoxy-tétrahydro-5-oxo-3-furanyl)-carbamate de 2-propenyl

25 **Stade 1 : Addition de Michael**

4(S*) dihydro-5-éthoxy-4[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute en 30 minutes entre 23 et 25°C, sous atmosphère inerte, 15 ml de S(-)phényléthylamine à 98 % à 15 g d'éthoxyfuranone racémique dans 75 ml de diméthylformamide, agite 24 heures la solution obtenue puis verse dans le mélange eau/glace. Après extraction avec du cyclohexane, lavage et séchage, on évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 26,6 g d'une huile correspondant au mélange des isomères trans 45/55 attendu.

35 **RMN (CDCl₃ ; 250 MHz)**

1,12 (t) ; 1,22 (t)	CH_2CH_3
1,37 (dd)	CH_3 (-NH-CH(CH_3)(Ph))
2,13 (dd, J=3,5 et 17,5) ;	

2,35	(dd, J=3 et 127,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone
2,70	(dd, J= 7,5 et 17,5) ;	
2,80	(dd, J = 7 et 17,5)	
3,26	(m)	CH en 4 de la furanone
5 3,30 à 3,90	(m)	CH ₂ CH ₃
3,82	(m)	CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
5,00 (d,J=1,5) et 5,32 (d,J=1,5)		CH en 5 de la furanone
7,2 à 7,4	(m)	5H aromatique

Stade 2 : Dédoublément des deux diastéréoisomères trans

10 a) obtention du diastéréoisomère trans (4R,5R)

trichloroacétate de 4(R)[4α(8*),5β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute en 30 mn une solution de 10,24 g d'acide trichloroacétique (99,5 %) dans 50 ml de terbutyléther à 26 g du mélange du stade précédent dans 155 ml de terbutyléther.

La solution obtenue est agitée 2 heures à 20-25°C puis 2 heures à 5°C. On obtient 12,63 g de l'isomère (4R,5R) sous forme de sel de l'acide trichloroacétique

[α_D] = -72°5 (c = 1 % CH₃OH)

20 RMN (CDCl₃ ; 250 MHz)

1,15	(t)	CH ₂ CH ₃
1,75	(d,J=7)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
2,78	(dd,J=8,5 et 18,5) ;	
3,05	(dd, J=4 et 18,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone
25 3,43	(ddd,J=2-4 et 8,5)	CH en 4 de la furanone
3,59	(dq 1H) 3,79 (dq 1H)	CH ₂ CH ₃
4,29	(q,J=7)	(-NH-CH(CH ₃)(Ph))
5,77	(d,J=1,5)	CH en 5 de la furanone
7,42 à 7,57		5H aromatique
30 9,80	(m large)	H mobile

b) obtention du diastéréoisomère trans (4S,5S)

chloroacétate de 4(S)[4α(R*),5β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

Les liqueurs mères du stade précédent sont lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis reextraites avec du terbutyléther. Après séchage on évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 17,43 g du produit attendu sous forme d'huile. On ajoute 130 ml d'isopropanol

puis 5 g d'acide monochloroacétique et chauffe à 40°C. On observe une dissolution puis une cristallisation, puis agite 1 heure à température ambiante puis 2 heures à 0-5°C. On obtient 12,48 g de l'isomère (4S,5S attendu) sous la forme du sel de l'acide monochloroacétique.

$[\alpha_D] = +1^\circ$ (c = 1 % CH₃OH)

RMN (CDCl₃ ; 250 MHz)

1,12	(t, J=7,5)	CH ₂ CH ₃
1,26	(d, J=6,5)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
10 2,18	(dd, J=2,5 et 17,5) ;	
2,66	(dd, J=7,5 et 17,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone
2,95	(ddd, J=1-2,5 et 7,5)	CH en 4 de la furanone
3,66	(m)	CH ₂ CH ₃
3,87	(q, J=6,5)	CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
15 5,42	(d, J=1)	CH en 5 de la furanone
7,24	(m) 1H, 7,33 (m) 4H	H aromatique
4,26	(s)	X-CH ₂

Stade 3 : obtention du composé (4S,5S) désalifié

4(8)[4α(R*),5β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-

20 2(3H)-furanone

On mélange à 0-5°C 12,35 g du sel obtenu au stade 2B et 130 ml de dichlorométhane puis on ajoute 100 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après 10 mn d'agitation, on extrait, lave, sèche et évapore sous pression

25 réduite jusqu'à obtention de 8,9 g du produit désalifié.

$[\alpha_D] = -6,6^\circ$ (c = 1 % CH₃OH)

Stade 4 : épimérisation : obtention du diastéréoisomère

(4S,5R)

4(8)[4α(R*),5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-

30 2(3H)-furanone

On ajoute sous atmosphère inerte en 45 minutes à 0-5°C, 37 ml de tétrachlorure d'étain 1M dans le dichlorométhane à 8,8 g du composé (4S,5S) désalifié obtenu au stade 3 dans 175 ml de dichlorométhane et agite 1 heure à cette température. On ajoute ensuite 14,1 ml d'acide acétique, agite 1

35 heure à 0-5°C, verse dans le mélange eau/glace, lave, ajoute du cyclohexane, amène à pH 7-8 par addition de bicarbonate de sodium, extrait au cyclohexane, sèche et évapore sous

pression réduite jusqu'à obtention de 3,96 g du produit attendu sous forme d'une huile correspondant au rapport cis/trans 90/10).

RMN (CDCl₃ ; 250 MHz)

5	1,29	(t)	CH ₂ CH ₃
	1,35	(d)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
	2,28	(dd, J=11,5 et 17) ;	
	2,43	(dd, J=8 et 17) ;	CH ₂ en 3 de la furanone.
	3,36	(ddd, J=4,5/8/11,5)	CH en 4 de la furanone
10	3,67	(dq) ; 3,92 (dq)	CH ₂ CH ₃
	3,81	(q)	CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
	5,79	(d, J=4,5)	CH en 5 de la furanone
	7,20 à 7,40	(m)	5H aromatique

Stade 5 : formation du sel de l'acide trichloroacétique du
15 diastéréoisomère cis (4S,5R)

Trichloroacétate de 4(S)[4α(R*),5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute 2,34 g d'acide trichloroacétique (99 %), sous
atmosphère inerte, à 20-25°C à 3,8 g du diastéréoisomère cis
20 obtenu au stade précédent dans 40 ml de tertbutylméthyléther.
On laisse 1 heure à 0-5°C et on obtient 5,58 g du produit
attendu.

[α_D] = -49° (c = 0,9 % CH₃OH)

Stade 6 : hydrogénolyse

25 a) désalification (retour à l'amine libre)

**4(S)[4α(R*),5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-
2(3H)-furanone**

On mélange à 0-5°C, sous atmosphère inerte, 5,41 g de sel
trichloroacétique obtenu au stade précédent, 50 ml de cyclo-
30 hexane et 50 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium,
agite jusqu'à dissolution, lave, extrait, sèche et évapore
sous pression réduite jusqu'à obtention de 3,18 g de produit
désalifié sous la forme d'une huile.

[α_D] = -93° (c = 0,62 % CH₃OH)

35 On repurifie ce produit en mélangeant pendant 10 minutes
2,85 g de ce produit avec 30 ml de cyclohexane et 2,8 g de
silice. Après traitement on recueille 2,3 g d'huile incolore.

b) formation du chlorhydrate

chlorhydrate de 4(8)[4 α (R*),5 α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute, goutte à goutte, à 0-5°C, 4 ml d'acide chlorhydrique 2N dans l'éther isopropylique à 2 g du produit 5 obtenu précédemment dans 40 ml d'éther isopropylique et maintient 15 minutes à cette température. On évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 2,29 g de chlorhydrate attendu.

c) hydrogénolyse

10 chlorhydrate de (4(8)-cis)-4-amino-5-éthoxy-dihydro-2(3H)-furanone

A une suspension de 2,29 g du chlorhydrate obtenu précédemment dans 40 ml de tétrahydrofuranne on ajoute 1 ml d'eau puis 300 mg de palladium sur charbon à 10 %. On agite sous 15 1,5 bar d'hydrogène pendant 5 heures. Après filtration et rinçage avec le mélange tétrahydrofuranne/eau on évapore sous pression réduite à 45°C. On obtient 1,40 g de produit attendu.

$[\alpha_D] = -87^{\circ}4$ (c=1 % CH₃OH)

1,22	(t)	CH ₂ CH ₃
20 2,58	(dd, J=8 et 17,5) ;	
2,70	(dd, J=8 et 17,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone
4,14	(dt, J=5,5 et 8)	CH en 4 de la furanone
3,61 à 3,9	(m)	CH ₂ CH ₃
5,71	(d, J=5,5)	CH en 5 de la furanone
25 8,69	(sl)	3H mobiles

Stade 7 : Formation du carbamate d'allyle

(2R-cis) (2-éthoxy-tétrahydro-5-oxo-3-furanyl)-carbamate de 2-propenyl

On ajoute à +5°C, sous atmosphère inerte 1 ml de 30 chloroformiate d'allyle à 99 % puis 2 ml de pyridine à 1,3 g du produit obtenu au stade précédent dans 50 ml de dichlorométhane, agite une heure 40 à cette température puis ajoute 0,3 ml de chloroformiate d'allyle et 0,6 ml de pyridine. On agite 16 heures à température ambiante verse dans l'eau, 35 extrait avec du dichlorométhane, lave, sèche, évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 1,62 g de produit brut que l'on recristallise dans de l'éther isopropylique. On obtient 1,34 g de produit attendu.

[α_D] = -52,4° (c=1% CH ₂ Cl ₂)		
1,26	(t)	CH ₂ CH ₃
2,47	(dd, J=10 et 17,5) ;	
2,84	(dd, J=8,5 et 17,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone
5 3,67	(dq) et 3,92 (dq)	CH ₂ CH ₃
4,55	(m)	CH en 4 de la furanone
4,59	(dl)	CH ₂ -CH=CH ₂
5,45	(d, J=5,5)	CH en 5 de la furanone
5,25	(dq) et (5,33 (dq)	CH ₂ -CH=CH ₂
10 5,30	masqué	N-H
5,93	(m)	CH ₂ -CH=CH ₂

EXEMPLE 3 : dichloroacétate de 4(S)[4 α (S*),5 α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl) amino]-2(3H)-furanone

Stade 1 : Addition de Michael

15 4(R*) dihydro-5-éthoxy-4[(1-phényléthyl) amino]-2(3H)-furanone

On ajoute en 1 h 30 environ sous agitation et atmosphère d'azote en maintenant la température à 0±2°C, 20 ml de R(+)-1-phényléthylamine (19,06 g) à une solution de 20 g d'éthoxyfuranone racémique dans 156,8 ml d'isopropanol et
20 3,2 ml d'eau et agite 24 heures à cette température.

Stade 2 : Dédoublage des deux diastéréoisomères trans : obtention du diastéréoisomère trans (4S,5S)

trichloroacétate de 4(S)[4 α (S*),5 β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl) amino]-2(3H)-furanone

25 On ajoute à la solution précédente (le produit n'est pas isolé) la solution constituée de 25,55 g d'acide trichloroacétique dans 39,2 ml d'isopropanol et 0,8 ml d'eau déminéralisée, laisse la température évoluer à 20-22°C, et observe la cristallisation du sel après la fin de l'introduction.
30 Cette suspension est maintenue pendant 24 heures à 20±2°C, puis le produit est essoré et lavé avec de l'isopropanol à 2 % d'eau. On obtient 18 g du produit attendu.

1,15	(t)	O-CH ₂ -CH ₃
1,75	(d, J=7)	Ph-CH(CH ₃)-N
35 2,78	(dd, J=8,5 et 18,5) ;	CH ₂ en 3
3,05	(dd, J=4 et 18,5) ;	
3,43	(ddd, J=2,4 et 8,5) ;	H ₄
3,59 (dq) 1H,	3,79 (dq) 1H ;	O-CH ₂ -CH ₃

4,29	(q, J=7) ;	Ph-CH(CH ₃)-N
5,77	(d, J=1,5) ;	H ₅
7,42 à 7,57	(5H) ;	H aromatiques
9,80	large ;	H mobile.

5 Stade 3 : épimérisation : obtention du diastéréoisomère (4S,5R)

4(S)[4α(S*),5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute sous azote, en maintenant la température à 20±2°C, 45 ml d'acide méthane sulfonique dans une suspension de 50 g du trichloroacétate (4S,5S) obtenu au stade précédent dans 150 ml de toluène, maintient pendant 2 heures à 20±2°C et après avoir abaissé la température à 0+5°C, ajoute 111 ml de triéthylamine en 1 h 30. Après une série de lavage, extraction et séchage, on obtient 400 ml d'une solution contenant un mélange 85/15 d'isomère cis/trans.

Stade 4 : formation du sel de l'acide dichloroacétique du diastéréoisomère cis (4S,5R)

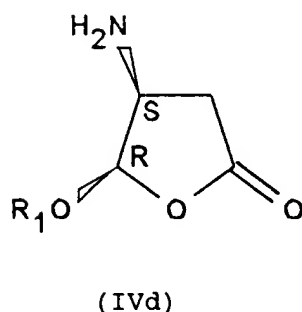
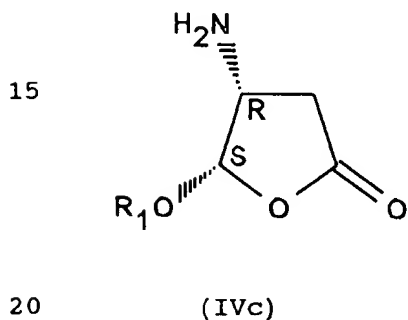
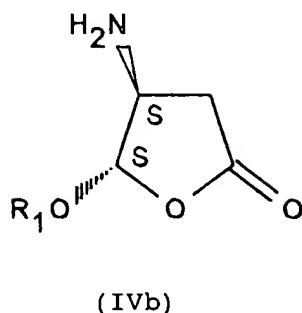
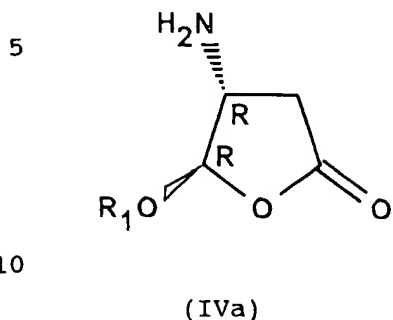
dichloroacétate de 4(S)[4α(S*),5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute 10 ml d'acide dichloroacétique à 400 ml de la solution précédente, concentre à 6 volumes, observe la cristallisation, et maintient sous agitation à 20±2°C pendant 2 heures sous azote. Après lavage avec du toluène, on obtient 32,8 g de produit attendu.

1,21	(t)	O-CH ₂ -CH ₃
1,72	(d, J=6,5)	Ph-CH(CH ₃)-N
2,77	(dd, J=8,5 et 17) ;	CH ₂ en 3
2,97	(dd, J=11 et 17) ;	
3,76	(m) ;	H ₄
3,34 (dq), 3,66 (dq) ;		O-CH ₂ -CH ₃
4,27	(q, J=6,5) ;	Ph-CH(CH ₃)-N
4,88	(d, J=5) ;	H ₅
5,95 (s) ;		CHCl ₂
7,42 (m) 3H, 7,51 (m) 2H ;		H aromatiques.
9,79 (sl)		2H mobiles.

REVENDICATIONS

1) Composés de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) suivants :



dans lesquelles R_1 est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupement phénylalkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

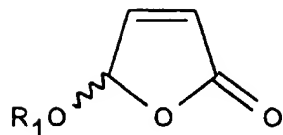
2) Composé de formule (IVd) telle que définie à la revendication 1, ainsi que ses sels d'addition avec les acides.

3) Composé de formule (IVd) selon la revendication 2 dans laquelle R_1 est un groupement éthyle, ainsi que ses sels d'addition avec les acides.

4) Procédé de préparation des composés de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) telles que définies à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte l'une au moins des étapes suivantes :

a) action d'une arylamine de formule $R_3R_4CHNH_2$ dans laquelle

R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone et R_4 est un aryle éventuellement substitué, sur l'alkyloxyfuranone racémique de formule (II) :

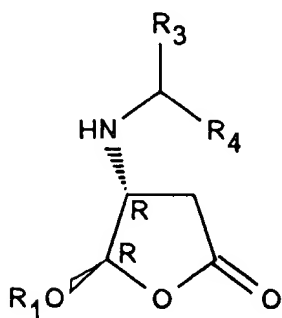


(II)

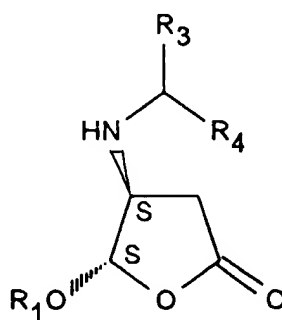
5

dans laquelle R_1 est un groupement alkyl renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ou phénylalkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone,

10 et obtention des composés isomères trans (4R,5R) et (4S,5S) respectivement de formules (IIIa) et (IIIb)



(IIIa)



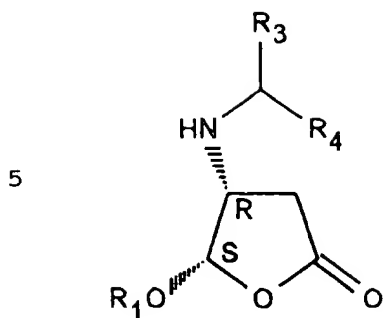
(IIIb)

15

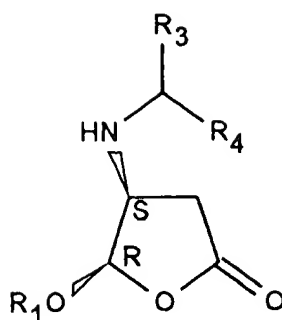
20

qui ensuite

25 - sont séparés par cristallisation en effectuant, le cas échéant, une ou plusieurs réactions de salification,
 - ou, lorsque R_3 est un atome d'hydrogène, sont dédoublés par action d'un acide optiquement actif,
 b) le cas échéant, réaction d'épimérisation du composé de
 30 formule (IIIa) ou (IIIb), salifié ou non salifié, en présence d'un acide, afin d'obtenir des composés isomères cis (4R,5S) ou (4S,5R) de formule (IIIc) ou (IIId), qui sont le cas échéant salifiés,

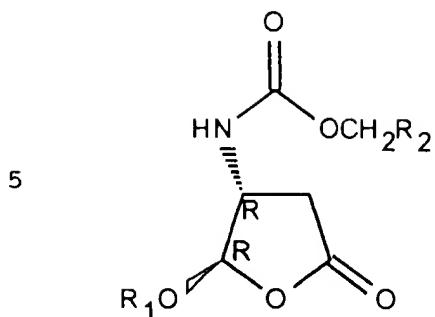


(IIIc)

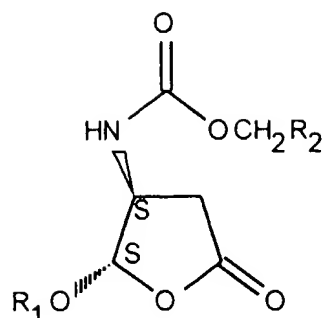


(IIIId)

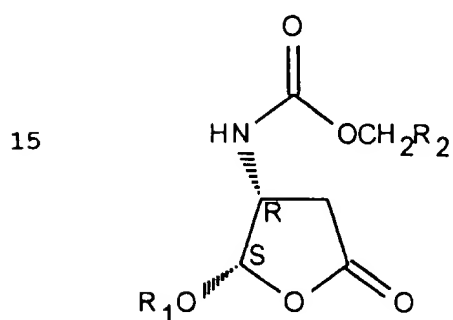
- c) réaction d'hydrogénolyse,
- soit sur l'isomère trans (4R,5R) ou (4S,5S) de formule (IIIa) ou (IIIb), salifié ou non salifié, afin d'obtenir le composé de formule (IVa) ou (IVb) sous la forme de l'isomère trans (4R,5R) ou (4S,5S), qui est le cas échéant salifié et/ou protégé,
 - soit sur l'isomère cis (4R,5S) ou (4S,5R) de formule (IIIc) ou (IIId), salifié ou non salifié, afin d'obtenir le composé de formule (IVc) ou (IVd) sous la forme de l'isomère cis (4R,5S) ou (4S,5R), qui est le cas échéant salifié et/ou protégé.
- 5) Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la réaction de protection des amines de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) salifiés ou non salifiés s'effectue par action du chloroformiate de formule $\text{Cl-CO-O-CH}_2\text{-R}_2$, R_2 représentant un radical terbutyl, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{-alkényle}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{-alkynyle}$ ou phényle, substitué ou non substitué, afin d'obtenir les composés de formule (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id), respectivement sous la forme des diastéréoisomères trans (4R,5R), (4S,5S) ou cis (4R,5S), (4S,5R), qui le cas échéant sont salifiés,



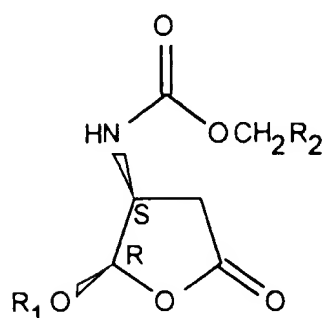
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

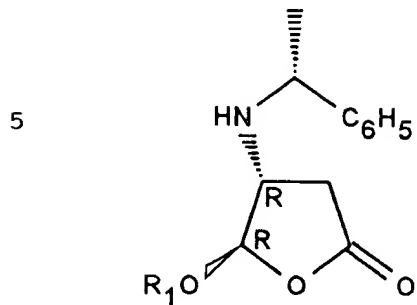
6) Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que la
séparation par cristallisation des composés de formules
25 (IIIa) et (IIIb) telles que définies à la revendication 4,
s'effectue :

- a) par action d'acide trichloroacétique, afin d'obtenir le
sel correspondant de formule (IIIa) ou (IIIb),
- b) puis par action d'acide monochloroacétique sur les
30 liqueurs mères afin d'obtenir le sel correspondant à l'autre
diastéréoisomère de formule (IIIa) ou (IIIb).

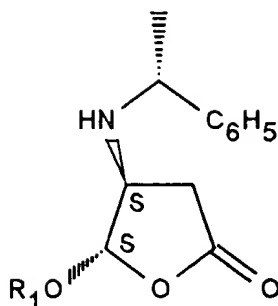
7) Procédé de préparation selon la revendication 4, des
composés de formule (IVd) tels que définis à la revendication
2 ou des composés de formule (Id) tels que définis à la
35 revendication 5, caractérisé en ce qu'il comporte l'une au
moins des étapes suivantes :

- a) action de la phényléthylamine S sur le composé de formule
(II), afin d'obtenir les composés de formules (III'a) et

(III'b) suivants :

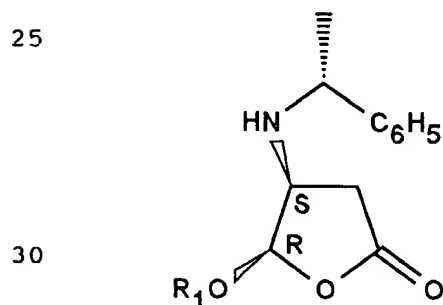


(III'a)



(III'b)

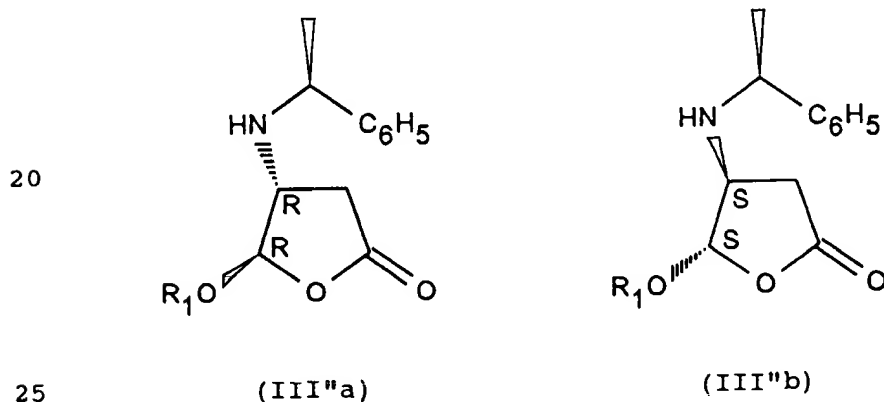
- b) dédoublement des stéréoisomères trans de formules (III'a) et (III'b) par action d'acide trichloroacétique afin
 15 d'obtenir le stéréoisomère (III'a) (4R,5R) sous forme de sel d'acide trichloroacétique puis par action d'acide monochloroacétique, afin d'obtenir le stéréoisomère (III'b) (4S,5S) sous forme de sel d'acide monochloroacétique,
 c) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une
 20 base,
 d) réaction d'épimérisation du stéréoisomère (4S,5S) de formule (III'b) en présence d'un acide afin d'obtenir un stéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III'd) :



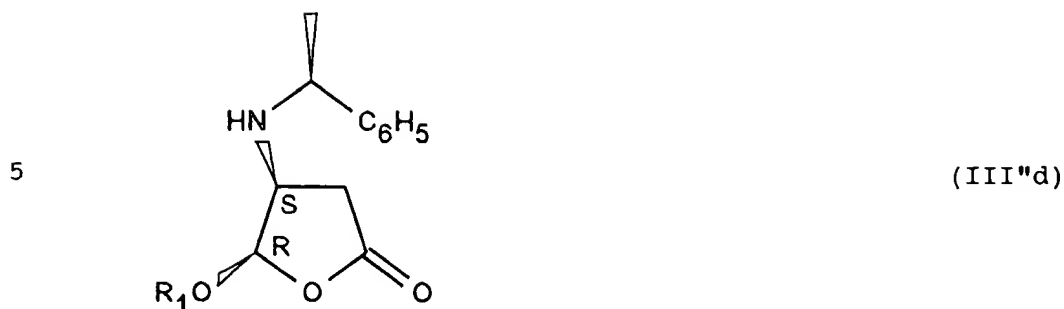
(III'd)

- e) le cas échéant cristallisation après salification par action d'acide monochloroacétique ou dichloroacétique,
 35 f) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une base,
 g) le cas échéant recristallisation après salification notamment sous forme de chlorhydrate,

- h) hydrogénolyse du stéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III'd), afin d'obtenir le composé de formule (IVd) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R),
- i) le cas échéant action du chloroformiate d'allyle sur le composé de formule (IVd) afin d'obtenir le composé de formule (Id) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R) avec R2 représentant $-\text{CH}=\text{CH}_2$.
- 8) Procédé de préparation selon la revendication 4 des composés de formule (IVd) tels que définis à la revendication 2 ou des composés de formule (Id), tels que définis à la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comporte l'une au moins des étapes suivantes :
- a) action de la phényléthylamine R sur le composé de formule (II), afin d'obtenir les composés de formules (III"a) et (III"b) suivants :



- b) dédoublement des stéréoisomères trans de formules (III"a) et (III"b) par action d'acide trichloroacétique afin d'obtenir le stéréoisomère (III"b) (4S,5S) sous forme de sel d'acide trichloroacétique puis par action d'acide monochloroacétique, afin d'obtenir le stéréoisomère (III"a) (4R,5R) sous forme de sel d'acide monochloroacétique,
- c) le cas échéant désalification par action d'une base,
- d) réaction d'épimérisation du stéréoisomère (4S,5S) de formule (III"b) en présence d'un acide afin d'obtenir le stéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III"d) :



10

e) le cas échéant cristallisation après salification par action d'un acide tel que l'acide monochloroacétique ou dichloroacétique,

15 f) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une base,

g) le cas échéant recristallisation après salification notamment sous forme de chlorhydrate,

20 h) hydrogénolyse du stéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III'd), afin d'obtenir le composé de formule (IVd) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R)

i) le cas échéant action du chloroformiate d'allyle sur le composé de formule (IVd) afin d'obtenir le composé de formule (Id) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R), R_2 représentant un radical $-CH=CH_2$.

25 9) Procédé tel que défini à l'une quelconque des revendications 4 à 8 caractérisé en ce que l'addition de l'amine sur le composé de formule (II) tel que défini à la revendication 4, s'effectue dans le diméthylformamide ou l'isopropanol aqueux.

30 10) Procédé tel que défini à l'une quelconque des revendications 4 à 8 caractérisé en ce que la réaction d'épimérisation s'effectue avec le tétrachlorure d'étain ou l'acide méthane sulfonique.

35 11) Procédé tel que défini à l'une quelconque des revendications 4 à 8 caractérisé en ce que R_1 est un radical éthyle.

12) Procédé tel que défini à l'une quelconque des revendications 8 à 11, caractérisé en ce que le dédoublement des stéréoisomères trans avec l'acide trichloroacétique (étape b)

s'effectue dans l'isopropanol aqueux.

13) Procédé tel que défini à l'une quelconque des revendications 8 à 11, caractérisé en ce que la réaction d'épimérisation du stéréoisomère (4S,5S) de formule (III''b, étape d)

5 s'effectue en présence d'acide méthane sulfonique dans le toluène.

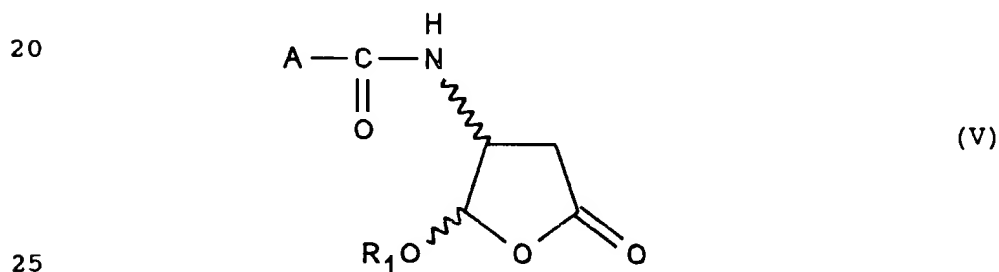
14) Procédé tel que défini à l'une quelconque des revendications 8 à 11, caractérisé en ce que la cristallisation (étape e) s'effectue par action d'acide dichloroacétique dans le

10 toluène.

15) Utilisation :

soit des composés de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) tels que définis à la revendication 1 ou issus du procédé tel que défini à la revendication 4,

15 soit des composés de formule (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id) issus du procédé tel que défini à la revendication 5 dans des réactions d'amidification à partir d'acide de formule A-COOH pour obtenir un composé de formule (V) suivant :



A représentant un radical organique quelconque.

16) Utilisation :

soit des composés de formule (IVb) ou (IVd) tels que définis à la revendication 1 ou issus du procédé tel que défini à la revendication 4,

soit des composés de formule (Ib) ou (Id) issus du procédé tel que défini à la revendication 5 dans la synthèse des composés de formule (V) ayant une activité inhibiteur de

35 l'enzyme de conversion de l'interleukine.

17) Utilisation :

soit du composé de formule (IVd) avec R₁ = éthyle, tel que défini à la revendication 3 ou issu du procédé tel que défini

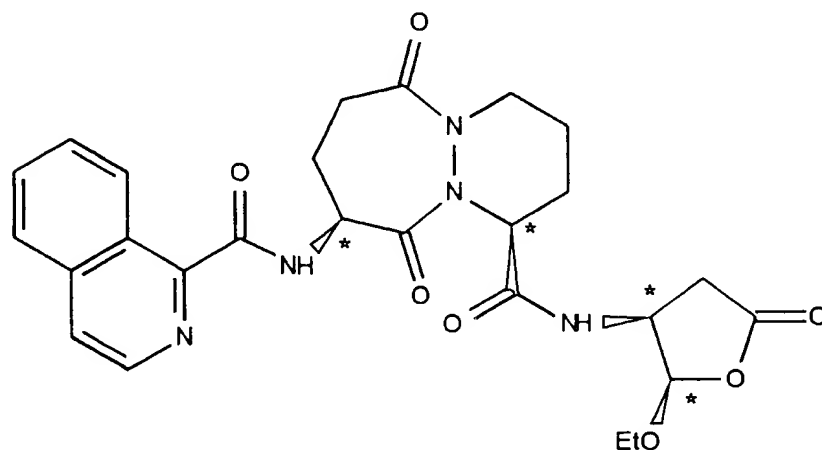
à la revendication 7 ou 8,
soit du composé de formule (Id) avec R_1 = éthyle, issu du
procédé tel que défini à la revendication 5 dans la prépara-
tion d'un composé de formule (V) ayant une activité inhibi-
5 teur de l'enzyme de conversion de l'interleukine.

18) Utilisation selon la revendication 17 des composés de
formule (IVd) ou (Id) tels que définis à la revendication 17,
dans la préparation du composé de formule (V) ayant la
structure suivante :

10

15

20



19) Composés de formules (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), à
titre de composés intermédiaires nouveaux, ainsi que leurs
25 sels d'addition avec les acides, à l'exception des composés
de formules (III"a) et (III"b) tels que définis à la
revendication 8 avec R_1 = méthyle.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01480

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D307/33 C07K5/10 A61K38/07 A61K31/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHAPMAN K T: "Synthesis of a potent, reversible inhibitor of interleukin-1.β. converting enzyme" BIOORG. MED. CHEM. LETT. (BMCLE8,0960894X);92: VOL.2 (6); PP.613-18, XP000570540 cited in the application see abstract see page 614; figure I</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 November 1998

Date of mailing of the international search report

18/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paisdor, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01480

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 97 22619 A (VERTEX PHARMA) 26 June 1997 cited in the application see abstract; claims 1,101; examples 5500,412 see page 233; example 699 see page 254; example 412 see claim 140 see page 270 see page 308 - page 313 ---</p>	1-19
A	<p>WO 95 35308 A (VERTEX PHARMA) 28 December 1995 cited in the application see page 143 see page 169 - page 174 see abstract ---</p>	1-19
A	<p>FABER W S ET AL: "Catalytic kinetic resolution of 5-alkoxy-2(5H)-furanones" TETRAHEDRON (TETRAB,00404020);94; VOL.50 (16); PP.4775-94, XP002060186 UNIV. GRONINGEN;DEP. ORG. MOL. INORG. CHEM.; GRONINGEN; 9747 AG; NETH. (NL) see the whole document ---</p>	1-19
A	<p>DE LANGE B ET AL: "Asymmetric 1,4-additions to 5-alkoxy-2(5H)-furanones. Enantioselective synthesis and absolute configuration determination of .beta.-amino-.gamma.-butyrolactones and amino diols" TETRAHEDRON (TETRAB,00404020);89; VOL.45 (21); PP.6799-818, XP002060187 see the whole document ---</p>	1-19
A	<p>FERINGA B L ET AL: "Asymmetric synthesis of 2-amino-1,4-diols" TETRAHEDRON LETT. (TELEAY,00404039);88; VOL.29 (11); PP.1303-6, XP002060188 see the whole document -----</p>	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01480

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9722619 A	26-06-1997	AU 1522297 A EP 0869967 A NO 982597 A	14-07-1997 14-10-1998 12-08-1998
WO 9535308 A	28-12-1995	US 5756466 A US 5656627 A AU 2944695 A BG 101130 A BR 9508051 A CA 2192089 A CN 1159196 A CZ 9603698 A EP 0784628 A FI 965036 A HU 76622 A JP 10504285 T NO 965365 A PL 318220 A SK 160996 A US 5716929 A	26-05-1998 12-08-1997 15-01-1996 29-08-1997 21-10-1997 28-12-1995 10-09-1997 11-06-1997 23-07-1997 14-02-1997 28-10-1997 28-04-1998 17-02-1997 26-05-1997 10-09-1997 10-02-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De Je internationale No

PCT/FR 98/01480

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07D307/33 C07K5/10 A61K38/07 A61K31/34		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D C07K A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CHAPMAN K T: "Synthesis of a potent, reversible inhibitor of interleukin-1. beta. converting enzyme" BIOORG. MED. CHEM. LETT. (BMCLE8,0960894X);92; VOL.2 (6); PP.613-18, XP000570540 cité dans la demande voir abrégé voir page 614; figure I --- -/--	1-19
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 6 novembre 1998		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 18/11/1998
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Paisdor, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der e internationale No

PCT/FR 98/01480

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Categorie	Identification des documents cites. avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visees
A	<p>WO 97 22619 A (VERTEX PHARMA) 26 juin 1997 cité dans la demande voir abrégé; revendications 1,101; exemples 550Q,412 voir page 233; exemple 699 voir page 254; exemple 412 voir revendication 140 voir page 270 voir page 308 - page 313 ---</p>	1-19
A	<p>WO 95 35308 A (VERTEX PHARMA) 28 décembre 1995 cité dans la demande voir page 143 voir page 169 - page 174 voir abrégé ---</p>	1-19
A	<p>FABER W S ET AL: "Catalytic kinetic resolution of 5-alkoxy-2(5H)-furanones" TETRAHEDRON (TETRAB,00404020);94; VOL.50 (16); PP.4775-94, XP002060186 UNIV. GRONINGEN;DEP. ORG. MOL. INORG. CHEM.; GRONINGEN; 9747 AG; NETH. (NL) voir le document en entier ---</p>	1-19
A	<p>DE LANGE B ET AL: "Asymmetric 1,4-additions to 5-alkoxy-2(5H)-furanones. Enantioselective synthesis and absolute configuration determination of beta.-amino-.gamma.-butyrolactones and amino diols" TETRAHEDRON (TETRAB,00404020);89; VOL.45 (21); PP.6799-818, XP002060187 voir le document en entier ---</p>	1-19
A	<p>FERINGA B L ET AL: "Asymmetric synthesis of 2-amino-1,4-diols" TETRAHEDRON LETT. (TELEAY,00404039);88; VOL.29 (11); PP.1303-6, XP002060188 voir le document en entier -----</p>	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. e Internationale No

PCT/FR 98/01480

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9722619 A	26-06-1997	AU 1522297 A	14-07-1997
		EP 0869967 A	14-10-1998
		NO 982597 A	12-08-1998

WO 9535308 A	28-12-1995	US 5756466 A	26-05-1998
		US 5656627 A	12-08-1997
		AU 2944695 A	15-01-1996
		BG 101130 A	29-08-1997
		BR 9508051 A	21-10-1997
		CA 2192089 A	28-12-1995
		CN 1159196 A	10-09-1997
		CZ 9603698 A	11-06-1997
		EP 0784628 A	23-07-1997
		FI 965036 A	14-02-1997
		HU 76622 A	28-10-1997
		JP 10504285 T	28-04-1998
		NO 965365 A	17-02-1997
		PL 318220 A	26-05-1997
		SK 160996 A	10-09-1997
		US 5716929 A	10-02-1998

WO 99/03852

PCT/FR98/01480

[Process for the preparation of amino derivatives of alkyloxyfuranones, compounds coming from this process, and use of these compounds

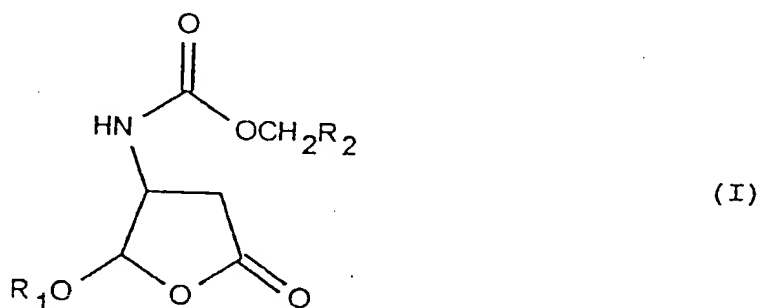
WO 99/03852
PCT/FR98/01480

[Process for the preparation of amino derivatives of alkyloxyfuranones, compounds coming from this process, and use of these compounds]

The present invention relates to a new process for the preparation of amino derivatives of alkyloxyfuranones, to the compounds coming from this process, and to the use of these compounds in the synthesis of interleukin 1 β converting enzyme inhibitors.

The patent applications WO9535308, WO9722619, WO9722618, EP519748, WO9633209 describe interleukin-1 β converting enzyme inhibitor compounds.

The process for the preparation of certain compounds described in the patent applications mentioned above uses the following compounds with formula (I):



in which R₁ represents an ethyl radical and R₂ represents a -CH=CH₂ radical.

The compounds with formula (I) are prepared from protected L-aspartic acid and require 4 steps for synthesis: 1) acylation, 2) reduction, 3) oxidation, 4) cyclization, (Chapman K.T. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2(6), 613-8 (1992)).

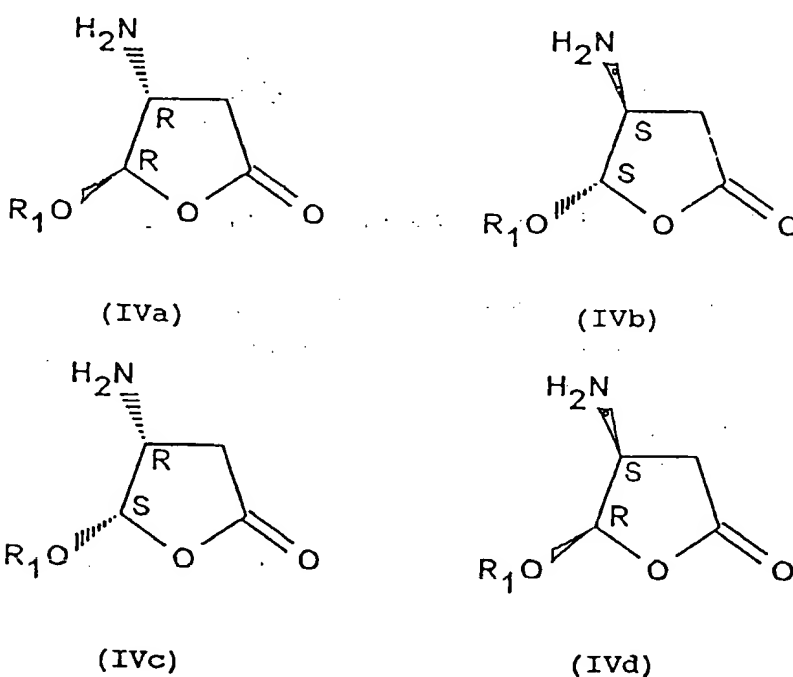
This process has great disadvantages, particularly in the case in which one wishes to obtain chiral formula (I) compounds. In effect, it is necessary to use an expensive chiral starting reagent: L-aspartic acid β -tert-butyl ester, and above all, to use chromatographic methods to isolate and/or purify the different diastereoisomers.

The present invention therefore relates to finding another route of synthesis of the compounds with formula (I) which avoids starting with this starting product and which does not require separations by chromatography.

The applicant therefore proposes a new route of synthesis, from alkyloxyfuranones with formula (II), in racemic form, allowing one access to the new compounds with formulas (IVa), (IVb), (IVc) or (IVd) as defined further on, salified or not salified, which are subsequently protected if necessary, in order to obtain particularly the compounds with formula (I).

This process has the advantage that it can be used on a large scale, using an easily accessible and inexpensive formula (II) compound, with separation and/or purification steps done by crystallization and not by chromatography. This diastereoisomer with formula (III), (IV) or (I) can thus be isolated easily.

The present invention therefore relates, on one hand, to compounds with formula (IVa), (IVb), (IVc) or (IVd) which follow:



in which R_1 is an alkyl group containing 1 to 4 carbon atoms or a phenylalkyl group containing 7 to 11 carbon atoms, as well as to their addition salts with the acids.

The invention naturally extends to the salts of compounds with formula (IVa), (IVb), (IVc) or (IVd), such as, for example, the salts formed with mineral or organic acids with the amine. This can pertain to hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, acetic acid, formic acid, propionic acid, benzoic acid, maleic acid, fumaric acid, succinic acid, tartaric acid, citric acid, oxalic acid, glyoxylic acid, aspartic acid, alkanesulfonic acids such as methane- or ethanesulfonic acids, arylsulfonic acids, such as the benzene- or p-toluenesulfonic acids and arylcarboxylic acids.

It can also pertain to chloroacetic or trichloroacetic acid. It quite particularly pertains to the salts formed with hydrochloric acid.

When R_1 is an alkyl group containing 1 to 4 carbon atoms, it is particularly methyl, ethyl, butyl or propyl and quite particular ethyl.

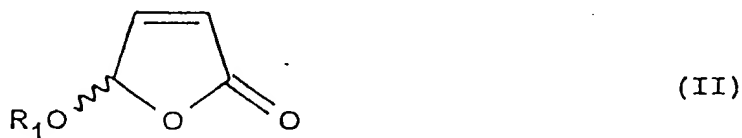
Phenylalkyl is preferably understood to be the benzyl group.

The invention more particularly relates to the compound with formula (IVd) as defined in the preceding, as well as to its addition salts with the acids.

The invention quite particularly relates to the compound with formula (IVd) in which R_1 is an ethyl group, as well as to its addition salts with the acids.

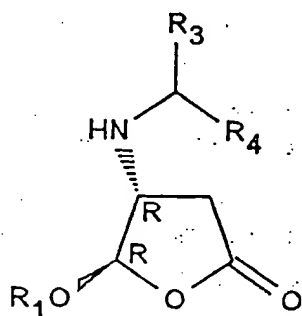
The present invention, on the other hand, relates to a process for the preparation of compounds with formula (IVa), (IVb), (IVc) or (IVd) as described above, characterized by the fact that it contains at least one of the following steps:

a) reaction of an arylamine with formula $R_3R_4CHNH_2$ in which R_3 is a hydrogen atom or an alkyl group containing 1 to 4 carbon atoms and R_4 is an aryl group which is possibly substituted, with the racemic alkyloxyfuranone with formula (II):

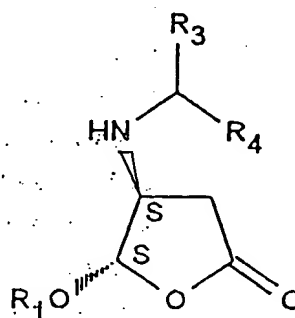


in which R_1 is an alkyl group containing 1 to 4 carbon atoms or a phenylalkyl group containing 7 to 11 carbon atoms,

and obtaining the (4R, 5R) and (4S, 5S) trans isomer compounds with formulas (IIIa) and (IIIb) respectively:



(IIIa)

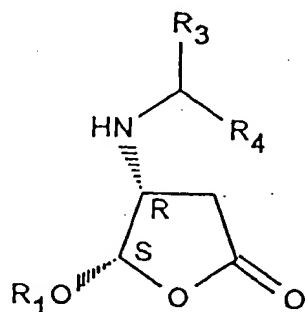


(IIIb)

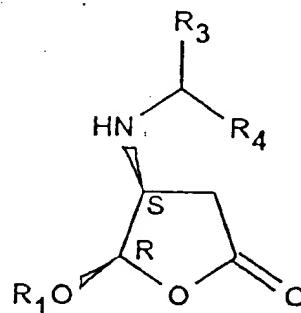
which then

- are separated by crystallization, if necessary performing one or more salifying reactions,
- or, when R_3 is a hydrogen atom, are divided by the action of an optically active acid,

b) if necessary, epimerization reaction of the compound with formula (IIIa) or (IIIb), salified or not salified, in the presence of an acid, in order to obtain the (4R, 5S) or (4S, 5R) cis isomer compound with formula (IIIc) or (IIId), which is salified if necessary,



(IIIc)



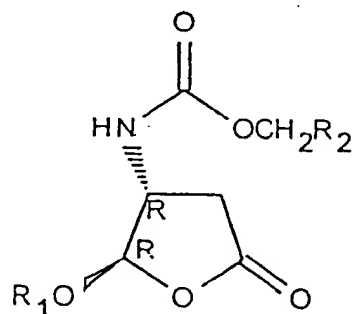
(IIId)

c) hydrogenolysis reaction,

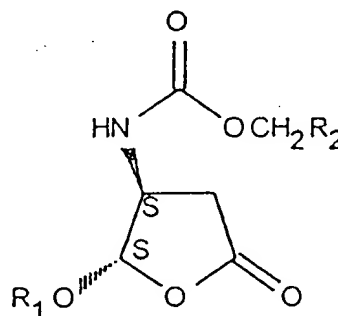
- either with the (4R, 5R) or (4S, 5S) trans isomer with formula (IIIa) or (IIIb), salified or not salified, in order to obtain the compound with formula (IVa) or (IVb) in the form of the (4R, 5R) or (4S, 5S) trans isomer as defined in the preceding, which is salified and/or protected if necessary,

- or with the (4R, 5S) or (4S, 5R) cis isomer with formula (IIIc) or (IIId), salified or not salified, in order to obtain the compound with formula (IVc) or (IVd) in the form of the (4R, 5S) or (4S, 5S) cis isomer, as defined in the preceding, which is salified and/or protected if necessary.

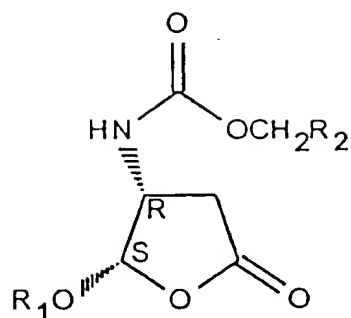
In particular, the protection reaction of the amines with formula (IVa), (IVb), (IVc) or (IVd), salified or not salified, is done by the action of a chloroformate with the formula $\text{Cl-CO-O-CH}_2\text{-R}_2$, R_2 representing a tert-butyl, $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alkenyl, $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alkynyl or phenyl radical, substituted or not substituted, in order to obtain compounds with formula (Ia), (Ib), (Ic) or (Id), respectively in the form of the (4R, 5R), (4S, 5S) trans or (4R, 5S), (4S, 5R) cis diastereoisomers, which are salified if necessary,



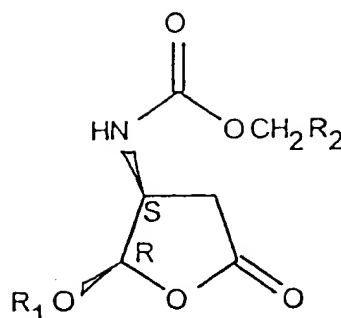
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

The reaction of the arylamine with formula $R_3R_4CHNH_2$ with the racemic alkyloxyfuranone with formula (II) is carried out according to the conventional methods required by the Michael reaction, namely in particular in a dipolar aprotic solvent such as dimethylformamide at room temperature. It is also possible to operate with R or S phenylethylamine or in aqueous isopropanol.

The separation of the two (4R, 5R) and (4S, 5S) trans isomers, namely the compounds with formulas (IIIa) and (IIIb) respectively, by crystallization takes place according to the methods known to the expert in the field concerning separations of isomers. As a preferred example, the separation is carried out by the action of trichloroacetic acid in a solvent such as tert-butyl methyl ether or aqueous ether. The (4R, 5R) trans isomer (IIIa) is crystallized in the form of a salt of trichloroacetic acid, while the (4S, 5S) trans isomer (IIIb) is recovered in the form of a salt of monochloroacetic acid by treatment of the parent solution in the presence of monochloroacetic acid.

When R_3 is a hydrogen atom (nonchiral amine), the separation (division) is then carried out by means of a chiral acid such as tartaric acid, camphosulfonic acid, salicylic acid, dibenzoyltartaric acid, R+ 2,4-hydroxyphenoxypionic acid.

The epimerization reaction with one of the isomers (4R, 5R) or (4S, 5S) with formula (IIIa) or (IIIb) is done in the presence of a Lewis acid such as ferric chloride, titanium tetrachloride possibly complexed with tetrahydrofuran, boron trichloride, boron trifluoride etherate and tin tetrachloride or an organic acid such as methanesulfonic acid, trifluoroacetic acid and p-toluenesulfonic acid. It is preferably tin tetrachloride, in the presence of a weakly polar solvent such as dichloromethane, or of methanesulfonic acid in a solvent such as toluene.

The hydrogenolysis reaction with the cis or trans diastereoisomers with formula (IIIa), (IIIb), (IIIc), or (IIId) is carried out according to the conventional methods known to the expert in

the field, for example, by the action of hydrogen in the presence of palladium on charcoal at a concentration of 10% in tetrahydrofuran.

The acylation reaction with chloroformate is carried out in the presence of a base such as pyridine, in a weakly polar solvent such as dichloromethane.

The formation of the base from the corresponding salt, that is to say the return to the free amine, as well as the methods of salification with the acids as defined in the preceding are carried out according to the methods known to the expert in the field.

With regard to the compounds with formula (III), when R_3 is an alkyl group containing 1 to 4 carbon atoms, it preferably pertains to methyl or ethyl, and when R_4 is an aryl group, it preferably pertains to phenyl or naphthyl.

With regard to the compounds with formula (I), when R_2 is a (C_2 - C_4) alkenyl or (C_2 - C_4) alkynyl group, it preferably pertains to $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2-CH_3$, $-C\equiv C-CH_3$.

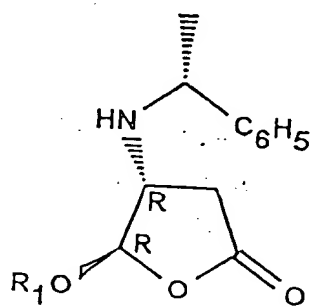
The protection reactions of the compounds with formula (I) are carried out according to the methods known to the expert in the field, particularly in reference to the work of Philip J. Kociensky, *Protecting Groups*, Ed. Georg. Thieme Verlag Stuttgart-New York 1994.

The present invention more particularly relates to the process as defined in the preceding, characterized by the fact that the separation by crystallization of the compounds with formulas (IIIa) and (IIIb) is carried out:

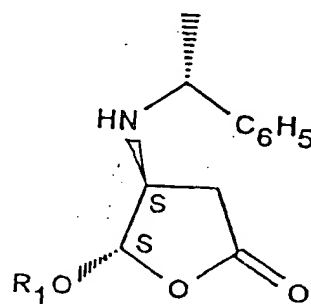
- a) by the action of trichloroacetic acid, in order to obtain the corresponding salt with formula (IIIa) or (IIIb),
- b) then by the action of monochloroacetic acid with the parent solution in order to obtain the salt corresponding to the other diastereoisomer with formula (IIIa) or (IIIb).

The present invention quite particularly relates to a process of preparation, as described in the preceding, of the compounds with formula (IVd) or (Id) as defined in the preceding, characterized by the fact that it contains at least one of the following steps:

- a) reaction of phenylethylamine S with the compound with formula (II), in order to obtain the compounds with formulas (III'a) and (III'b) which follow:



(III'a)

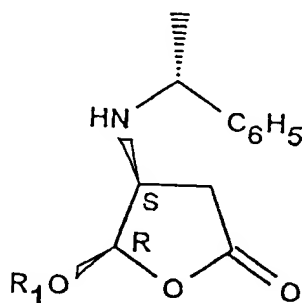


(III'b)

b) separation of the trans stereoisomers with formulas (III'a) and (III'b) by action of trichloroacetic acid in order to obtain the stereoisomer (III'a) (4R, 5R) in the form of a salt of trichloroacetic acid, and then by action of monochloroacetic acid, in order to obtain the stereoisomer (III'b) (4S, 5S) in the form of a salt of monochloroacetic acid,

c) If necessary, return to the free amine by action of a base,

d) reaction of epimerization of the (4S, 5S) stereoisomer with formula (III'b) in the presence of an acid in order to obtain a (4S, 5R) cis stereoisomer with formula (III'd):



(III'd)

e) if necessary, crystallization after salifying by the action of an acid such as monochloroacetic or dichloroacetic acid,

f) if necessary, return to the free amine by the action of a base,

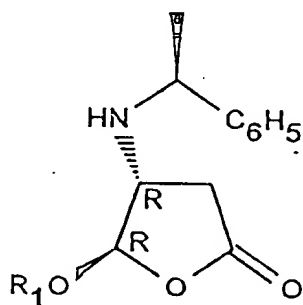
g) if necessary, recrystallization after salifying, particularly in the hydrochloride form,

h) hydrogenolysis of the (4S, 5R) cis stereoisomer with formula (III'd) in order to obtain the compound with formula (IVd) in the form of the (4S, 5R) cis diastereoisomer,

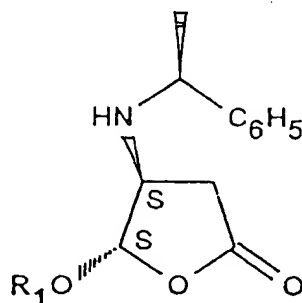
i) if necessary, reaction of allyl chloroformate with the compound with formula (IVd) in order to obtain the compound with formula (Id) in the form of the (4S, 5R) cis diastereoisomer, with R₁ representing -CH = CH₂.

The present invention also quite particularly relates to a process of preparation, as described in the preceding, of the compounds with formula (IVd) or (Id) as defined in the preceding, characterized by the fact that it contains at least one of the following steps:

a) reaction of phenylethylamine R with the compound with formula (II), in order to obtain the compounds with formulas (III"a) and (III"b) which follow:

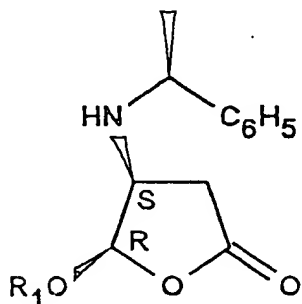


(III"a)



(III"b)

b) division of the trans stereoisomers with formulas (III"a) and (III"b) by the action of trichloroacetic acid in order to obtain the (4S, 5S) stereoisomer (III"b) in the form of a salt of trichloroacetic acid, then by the action of monochloroacetic acid in order to obtain the (4R, 5R) stereoisomer (III"a) in the form of a salt of monochloroacetic acid,
 c) if necessary, return to the free amine by the action of a base,
 d) of epimerization reaction of the (4S, 5S) stereoisomer with formula (III"b) in the presence of an acid in order to obtain a (4S, 5R) cis stereoisomer with formula (III"d):



(III"d)

e) if necessary, crystallization after salifying by the action of an acid such as monochloroacetic or dichloroacetic acid,
 f) if necessary, return to the free amine by the action of a base,
 g) if necessary, recrystallization after salifying, particularly in the form of a hydrochloride,
 h) hydrogenolysis of the (4S, 5R) cis stereoisomer with formula (III"d), in order to obtain the compound with formula (IVd) in the form of the (4S, 5R) cis diastereoisomer,

i) if necessary, reaction of the allyl chloroformate with the compound with formula (IVd) in order to obtain the compound with formula (Id) in the form of the (4S, 5R) cis diastereoisomer.

The invention quite particularly relates to the process as defined in the preceding, characterized by the fact that the addition of the amine to the compound with formula (II) is carried out in dimethylformamide or aqueous isopropanol.

The invention quite particularly relates to the process as defined in the preceding, characterized by the fact that the epimerization reaction is carried out with tin tetrachloride or methanesulfonic acid.

The invention quite particularly relates to the process as defined in the preceding, characterized by the fact that R_1 is an ethyl radical.

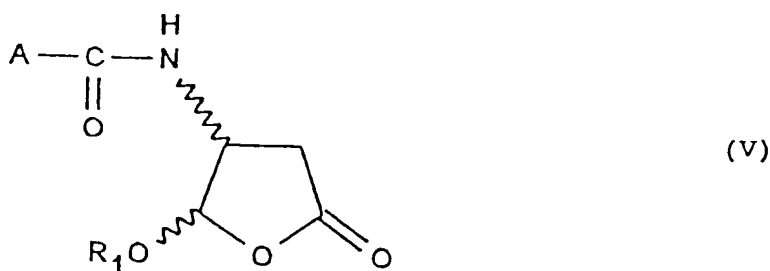
The invention quite particularly relates to the process as defined in the preceding, characterized by the fact that the separation of the trans stereoisomers with trichloroacetic acid (step b) is carried out in aqueous isopropanol.

The invention quite particularly relates to the process using phenylethylamine (R), characterized by the fact that the epimerization reaction of the (4S, 5S) stereoisomer with formula (III"b) (step d) is carried out in the presence of methanesulfonic acid in toluene.

The invention quite particularly relates to the process using phenylethylamine (R), characterized by the fact that the crystallization (step e) is carried out by the action of dichloroacetic acid in toluene.

The invention also relates to the use:

either of the compounds with formula (IVa), (IVb), (IVc) or (IVd) as defined in the preceding or coming from the process as defined in the preceding,
or of the compounds with formula (Ia), (Ib), (Ic) or (Id) coming from the process as described in the preceding in amidization reactions using an acid with the formula $A-COOH$ in order to obtain a compound with formula (V) which follows:



A representing any organic radical.

The invention also relates to the use:

either of the compounds with formula (IVb) or (IVd) as defined in the preceding or coming from the process as defined in the preceding,

or of the compounds with formula (Ib) or (Id) coming from the process as described in the preceding in the synthesis of compounds with formula (V) which have interleukin converting enzyme inhibitor activity.

These compounds with formula (V) are described particularly in the patent applications WO9535308, WO9722619, EPO519748, and WO9633209.

The invention quite particularly relates to the use:

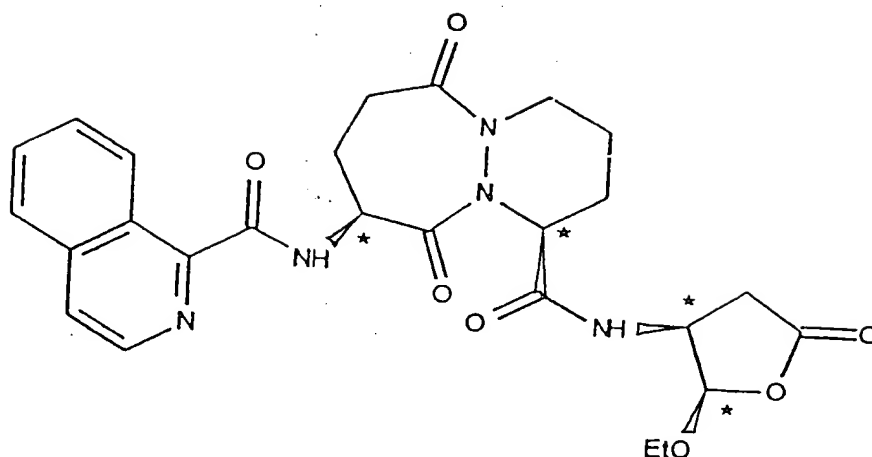
either of the compound with formula (IVd) with R_1 = ethyl as defined in the preceding or coming from the process as defined in the preceding,

or of the compound with formula (Id) with R_1 = ethyl coming from the process as described in the preceding in the preparation of a compound with formula (V) which has interleukin converting enzyme inhibitor activity.

The invention quite particularly relates to the use:

either of the compound with formula (IVd) with R_1 = ethyl as defined in the preceding or coming from the process as defined in the preceding,

or of the compound with formula (Id) with R_1 = ethyl coming from the process as described in the preceding in the preparation of a compound with formula (V) which has the following structure:



This compound being described in the patent application WO9722619 (Pdt 412e).

The invention also relates to the compounds with formulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III_d) as well as to their addition salts with acids as described above, as new intermediate compounds, with the exception of the compounds with formulas (III'a) and (III'b) with R₁ = methyl.

The compounds with formula (II) are known or easily accessed from methoxyfuranone by the action of PTSA (p-toluenesulfonic acid), in the presence of water, then of a reagent with the formula (R₁O)₃CH in the presence of acid catalysis.

The following examples illustrate the invention without however limiting it.

Example 1: (2R-cis) 2-propenyl(2-ethoxy-tetrahydro-5-oxo-3-furanyl) carbamate

Stage 1: Michael addition

4(R*) dihydro-5-ethoxy-4[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone

Over 30 min and between 23 and 25°C, in an inert atmosphere, 15 mL of 98% R(+)phenylethylamine are added to 15 g of racemic ethoxyfuranone in 75 mL of dimethylformamide; the solution obtained is stirred for 24 h and then poured into the water/ice mixture. One adds isopropyl ether, extracts, washes and dries, and evaporates under reduced pressure until obtaining 27 g of an oil corresponding to the expected 50/50 mixture of the trans isomers.

NMR (CDCl₃ ; 250 Hz)*

* [Editor's note: in the original document, commas in numbers represent decimals.]

1,12 ; 1,22 (t)	
1,37 (dd)	CH_2CH_3
2,13 (dd, J=3,5 et 17,5) ;	CH_3 (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
2,35 (dd, J=3 et 17,5) ;	
2,70 (dd, J= 7,5 et 17,5) ;	CH_2 en 3 de la furanone (A)
2,80 (dd, J = 7 et 17,5)	
3,26 (E) (m)	CH en 4 de la furanone (B)
3,30 à 3,90 (m)	CH_2CH_3
3,82 (m)	CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
5,00 (E) (d, J=1,5) et 5,32 (d, J=1,5)	CH en 5 de la furanone (C)
7,2 à 7,4 (m)	5H aromatique (D)

Key: A Position 3 of the furanone
 B Position 4 of the furanone
 C Position 5 of the furanone
 D Aromatic
 E To

Stage 2: Division of the two trans diastereoisomers

A) Obtaining the (4S, 5S) trans diastereoisomer

4(S)[4 α (S*),5 β]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone trichloroacetate

Over 20 min, a solution of 10.6 g of trichloroacetic acid (99.5%) in 50 mL of methyl tert-butyl ether is added to 27 g of the mixture of diastereoisomers obtained in the preceding stage in 164 mL of methyl tert-butyl ether. The solution obtained is stirred for 2 h at 20-25°C, then for 2 h at 0-5°C. One obtains 12 g of the (4S, 5S) isomer in the form of a salt of trichloroacetic acid.

$[\alpha_D] = +71^\circ$ ($c = 1\%$ CH_3OH)

NMR (CDCl_3 ; 250 Hz)

1, 15	(t)	CH_2CH_3
1, 75	(d, $J=7$)	CH_3 (-NH-CH(CH_3)(Ph))
2, 78	(dd, $J=8, 5$ et 18, 5) ;	
3, 05	(dd, $J=4$ et 18, 5) ;	CH_2 en 3 de la furanone (A)
3, 43	(ddd, $J=2-4$ et 8, 5)	CH en 4 de la furanone (B)
3, 59	(dq 1H) 3, 79 (dq 1H)	CH_2CH_3
4, 29	(q, $J=7$)	(-NH-CH(CH_3)(Ph))
5, 77 (F)	(d, $J=1, 5$)	CH en 5 de la furanone (C)
7, 42 à 7, 57		5H aromatique (D)
9, 80	(large (G))	H mobile (E)

Key:	A	Position 3 of the furanone
	B	Position 4 of the furanone
	C	Position 5 of the furanone
	D	Aromatic
	E	Mobile
	F	To
	G	Wide

B) Obtaining the (4R, 5R) trans diastereoisomer

4(R)[4 α (R*),5 β]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone chloroacetate

The parent solution of the preceding stage is washed with a saturated solution of sodium bicarbonate and then with water, then re-extracted once with isopropyl ether. After drying, it is evaporated under reduced pressure until 15.45 g of the expected product in the form of an oil are obtained. 5 g of monochloroacetic acid are added to the 15.45 g of product in 130 mL of isopropanol and heated to 40°C. Dissolution and then crystallization are observed; it is then stirred for 1 h at room temperature and then for 2 h at 0-5°C, 11.98 g of the expected (4R, 5R) isomer in the form of the salt of monochloroacetic acid are obtained.

Stage 3: Obtaining the desalified (4S, 5S) compound

4(S)[4 α (S*),5 β]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone

At room temperature, 11.8 g of the salt obtained in stage 2A and 120 mL of dichloromethane are mixed; then 100 mL of a saturated solution of sodium bicarbonate are added. After 10 min of stirring, it is extracted, washed, dried and evaporated under reduced pressure until 7.1 g of the desalified product are obtained.

$$[\alpha_D] = +114^\circ (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

Stage 4: Epimerization: obtaining the (4S, 5R) diastereoisomer

4(S)[4 α (S*),5 α]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone

In an inert atmosphere, over 1 h and at $4 \pm 1^\circ\text{C}$, one adds 28.6 mL of 1M tin tetrachloride in dichloromethane to 6.8 g of the desalified (4S, 5S) compound obtained in stage 3 in 135 mL of dichloromethane and stirs for 40 min at this temperature. Then, one adds 11 mL of acetic acid, stirs for 30 mins, pours into a water/ice mixture, and washes, adds cyclohexane, brings the pH to 7-8 by the addition of sodium bicarbonate, extracts with cyclohexane, dries and evaporates under reduced pressure until obtaining 4.39 g of the expected product in the form of an oil corresponding to the cis/trans ratio of 90/10.

$$[\alpha_D] = -1.5^\circ (c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH})$$

NMR (CDCl_3 ; 250 Hz)

1, 23	(t)	CH_2CH_3
1, 40	(d, J=6, 5)	CH_3 (-NH-CH(CH_3)(Ph))
2, 39	(dd, J=11 et 17) ;	
2, 61	(dd, J=8 et 17) ;	CH_2 en 3 de la furanone. (A)
3, 32	(m) (E)	CH en 4 de la furanone (B)
3, 77	(m)	CH (-NH-CH(CH_3)(Ph))
4, 96 (G)	(d, J=5)	CH en 5 de la furanone (C)
7, 20 à 7, 40	(m)	5H aromatique (D)

Key: A Position 3 of the furanone
 B Position 4 of the furanone
 C Position 5 of the furanone
 D Aromatic
 E To
 F And

Stage 5: Formation of the monochloroacetic acid salt of the (4S, 5R) cis diastereoisomer

4(S)[4 α (S*),5 α]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone chloroacetate

In an inert atmosphere, at $20\text{--}25^\circ\text{C}$, one adds 1.82 g of monochloroacetic acid (96%) to 5 g of the cis diastereoisomer obtained in the preceding stage in 50 mL of tert-butyl methyl ether. One obtains a solution which crystallizes rapidly, and one allows it to stand it for 1 h and 30 min at $+5^\circ\text{C}$. One obtains 5.75 g of the expected product.

Melting point = 106-108°C

$[\alpha_D] = -11.5$ [sic] ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$)

Stage 6: Hydrogenolysis

a) Desalifying (return to the free amine)

4(S)[4 α (S*),5 α]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone

At 0-5°C, in an inert atmosphere, one mixes 5.55 g of monochloroacetic salt obtained in the preceding stage, 60 mL of dichloromethane and 55 mL of sodium bicarbonate, stirs for 10 mins, washes, extracts, dries and evaporates under reduced pressure until obtaining 3.95 g of desalified product in the form of an oil.

b) Formation of the hydrochloride

4(S)[4 α (S*),5 α]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone hydrochloride

Dropwise, at 0-5°C, one adds 6.6 mL of 2N hydrochloric acid in isopropyl ether to 3.36 g of the product obtained above in 66 mL of isopropyl ether and maintains for 1 h at this temperature. Crystallization is observed. One obtains 3.77 g of the expected hydrochloride.

c) Hydrogenolysis

(4(S)-cis) are added -4-amino-5-ethoxy-dihydro-2(3H)-furanone hydrochloride

1.8 mL of water to a suspension of 4 g of the hydrochloride obtained above in 60 mL of tetrahydrofuran in order to obtain a solution, and then 400 mg of palladium on charcoal at a concentration of 10% are added. One stirs under 1.5 bar of hydrogen for 18 h at 27-28°C. After filtration and rinsing with the tetrahydrofuran/water mixture, one evaporates under reduced pressure. One obtains 2.54 g of the expected product.

$[\alpha_D] = -96^\circ$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$)

1,22	(t)	(E)	CH ₂ CH ₃
2,58	(dd, J=8	et 17,5) ;	
2,70	(dd, J=8	et 17,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone. (A)
4,14	(dt, J=5,5	et 8)	CH en 4 de la furanone (B)
3,61 ; 3,90	(m)		CH ₂ CH ₃
5,71	(d, J=5,5)		CH en 5 de la furanone (C)
8,69	(sl)		3H mobiles (D)

Key: A Position 3 of the furanone
 B Position 4 of the furanone
 C Position 5 of the furanone
 D Mobile
 E And

Stage 7: Formation of the allyl carbamate

(2R-cis)2-propenyl(2-ethoxy-tetrahydro-5-oxo-3-furanyl) carbamate

At +5°C, in an inert atmosphere, one adds 3 mL of pyridine to the mixture consisting of 2.4 g of the product obtained in the preceding stage, 50 mL of dichloromethane and 1.55 mL of allyl chloroformate, one stirs for 1h at this temperature, and then adds 0.56 mL of allyl chloroformate and 1 mL of pyridine. One stirs for 6 h at room temperature, pours in water, extracts with dichloromethane, washes, dries and evaporates under reduced pressure until obtaining 2.66 g of crude product which one recrystallizes in isopropyl ether. One obtains 1.95 g of pure expected product.

$[\alpha_D] = -56^\circ$ (c = 1% CH₂Cl₂)

1,26	(t)		CH ₂ CH ₃
2,47	(dd, J=10 et 17,5) ;	Ⓚ	
2,84	(dd, J=8,5 et 17,5) ;		
3,67	(dq) et 3,92 (dq)		CH ₂ en 3 de la furanone ⓐ
4,55	(m) Ⓚ		CH ₂ CH ₃
4,59	(dl)		CH en 4 de la furanone ⓑ
5,45	(d, J=5,5)		CH ₂ -CH=CH ₂
5,25	(dq) et 5,33 (dq)		CH en 5 de la furanone ⓒ
5,30	masqué ⓔ	Ⓚ	CH ₂ -CH=CH ₂
5,93	(m)		N-H
			CH ₂ -CH=CH ₂

Key: A Position 3 of the furanone
 B Position 4 of the furanone
 C Position 5 of the furanone
 D And
 E Masked

Example 2: (2R-cis) 2-propenyl (2-ethoxy-tetrahydro-5-oxo-3-furanyl) carbamate

Stage 1: Michael addition

4(S*) dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone

Over 30 mins, between 23 and 25°C, in an inert atmosphere, one adds 15 mL of 98% S(-)-phenylethylamine to 15 g of racemic ethoxyfuranone in 75 mL of dimethylformamide; the solution obtained is stirred for 24 h and poured into a water/ice mixture. After extraction with cyclohexane, washing and drying, one evaporates under reduced pressure until obtaining 26,6 g of an oil corresponding to the expected 45/55 mixture of the trans isomers.

NMR (CDCl₃ ; 250 Hz)

1,12 (t) ; 1,22 (t)		CH ₂ CH ₃
1,37 (dd)		CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
2,13 (dd, J=3,5 et 17,5) ;	(E)	
2,35 (dd, J=3 et 127,5) ;		CH ₂ en 3 de la furanone (A)
2,70 (dd, J= 7,5 et 17,5) ;		
2,80 (dd, J = 7 et 17,5)	(E)	
3,26 (m)		CH en 4 de la furanone (B)
3,30 à 3,90 (m)		CH ₂ CH ₃
3,82 (m) (E)		CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
5,00 (d, J=1,5) et 5,32 (d, J=1,5)	(F)	CH en 5 de la furanone (C)
7,2 à 7,4 (m)		5H aromatique (D)

Key: A Position 3 of the furanone
 B Position 4 of the furanone
 C Position 5 of the furanone
 D Aromatic
 E And
 F To

Stage 2: Division of the two trans diastereoisomers

a) Obtaining the (4R, 5R) trans diastereoisomer

4(R)[4α(S*),5β]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone trichloroacetate

Over 30 min, a solution of 10.24 g of trichloroacetic acid (99.5%) in 50 mL of tert-butyl ether is added to 26 g of the mixture from the preceding stage in 155 mL of tert-butyl ether. The solution obtained is stirred for 2 h at 20-25°C, then for 2 h at 5°C. One obtains 12.63 g of the (4R, 5R) isomer in the form of a salt of trichloroacetic acid.

$[\alpha_D] = -72^\circ 5$ ($c = 1\% \text{ CH}_3\text{OH}$)

NMR (CDCl_3 ; 250 Hz)

1, 15	(t)	CH_2CH_3
1, 75	(d, $J=7$)	CH_3 (-NH-CH(CH_3)(Ph))
2, 78	(dd, $J=8, 5$ et 18, 5) ;	
3, 05	(dd, $J=4$ et 18, 5) ;	CH_2 en 3 de la furanone (A)
3, 43	(ddd, $J=2-4$ et 8, 5)	CH en 4 de la furanone (B)
3, 59	(dq 1H) 3, 79 (dq 1H)	CH_2CH_3
4, 29	(q, $J=7$)	(-NH-CH(CH_3)(Ph))
5, 77 (F)	(d, $J=1, 5$)	CH en 5 de la furanone (C)
7, 42 à 7, 57	(H)	5H aromatique (D)
9, 80	(m large)	H mobile (E)

Key: A Position 3 of the furanone
 B Position 4 of the furanone
 C Position 5 of the furanone
 D Aromatic
 E Mobile
 F to
 G And
 H Broad

b) Obtaining the (4S, 5S) trans diastereoisomer

4(S)[4 α (R*),5 β]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone chloroacetate

The parent solution of the preceding stage is washed with a saturated solution of sodium bicarbonate and then re-extracted once with tert-butyl ether. After drying, it is evaporated under reduced pressure until obtaining 17.43 g of the expected product in the form of an oil. One adds 130 mL of isopropanol and then 5 g of monochloroacetic acid and heats to 40°C. Dissolution and then crystallization are observed; it is then stirred for 1 h at room temperature and then for 2 h at 0-5°C. 12.48 g of the (the expected 4S, 5S) isomer in the form of a salt of monochloroacetic acid.

$[\alpha_D] = +1^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

NMR (CDCl₃; 250 Hz)

1, 12	(t, J=7, 5)	CH ₂ CH ₃
1, 26	(d, J=6, 5)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
2, 18	(dd, J=2, 5 et 17, 5) ;	
2, 66	(dd, J=7, 5 et 17, 5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone (A)
2, 95	(ddd, J=1-2, 5 et 7, 5)	CH en 4 de la furanone (B)
3, 66	(m)	CH ₂ CH ₃
3, 87	(q, J=6, 5)	CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
5, 42	(d, J=1)	CH en 5 de la furanone (C)
7, 24	(m) 1H, 7, 33 (m) 4H	H aromatique (D)
4, 26	(s)	X-CH ₂

Key: A Position 3 of the furanone
 B Position 4 of the furanone
 C Position 5 of the furanone
 D Aromatic
 E And

Stage 3: Obtaining the desalified (4S, 5S) compound

4(S)[4α(R*),5β]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone

At 0-5°C, 12.35 g of the salt obtained in stage 2B and 130 mL of dichloromethane are mixed; then 100 mL of a saturated solution of sodium bicarbonate are added. After 10 min of stirring, it is extracted, washed, dried and evaporated under reduced pressure until obtaining of 8.9 g of the desalified product.

$[\alpha_D] = -6.6^\circ$ (c = 1% CH₃OH)

Stage 4: Epimerization: obtaining the (4S, 5R) diastereoisomer

4(S)[4α(R*),5α]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone

In an inert atmosphere over 45 min at 0-5°C, one adds 37 mL of 1M tin tetrachloride in dichloromethane to 8.8 g of the desalified (4S, 5S) compound obtained in stage 3 in 175 mL of dichloromethane and stirs for 1 h at this temperature. Then, one adds 14.1 mL of acetic acid, stirs for 1 h at 0-5°C, pours into the water/ice mixture, and washes, adds cyclohexane, brings the pH to 7-8 by the addition of sodium bicarbonate, extracts with cyclohexane, dries and evaporates under reduced pressure until obtaining 3.96 g of the expected product in the form of an oil corresponding to the cis/trans ratio of 90/10.

NMR (CDCl₃ ; 250 Hz)

1,29	(t)	CH ₂ CH ₃
1,35	(d)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
2,28	(dd, J=11,5 ^(E) et 17) ;	
2,43	(dd, J=8 ^(E) et 17) ;	CH ₂ en 3 de la furanone. ^(A)
3,36	(ddd, J=4,5/8/11,5)	CH en 4 de la furanone ^(B)
3,67	(dq) ; 3,92 (dq)	CH ₂ CH ₃
3,81	(q)	CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
5,79 ^(F)	(d, J=4,5)	CH en 5 de la furanone ^(C)
7,20 à 7,40 (m)		5H aromatique ^(D)

Key: A Position 3 of the furanone
 B Position 4 of the furanone
 C Position 5 of the furanone
 D Aromatic
 E And
 F To

Stage 5: Formation of the trichloroacetic acid salt of the (4S, 5R) cis diastereoisomer
 4(S)[4α(R*),5α]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone trichloroacetate

In an inert atmosphere, at 20-25°C, one adds 2.34 g of trichloroacetic acid (99%) to 3.8 g of the cis diastereoisomer obtained in the preceding stage in 40 mL of tert-butyl methyl ether. One leaves it for 1 h at 0-5°C, and one obtains 5.58 g of the expected product.

[α_D] = -49° (c = 0.9% CH₃OH)

Stage 6: Hydrogenolysis

a) Desalifying (return to the free amine)

4(S)[4α(R*),5α]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone

At 0-5°C, in an inert atmosphere, one mixes 5.41 g of the trichloroacetic salt obtained in the preceding stage, 50 mL of cyclohexane and 50 mL of a saturated solution sodium bicarbonate, stirs until dissolution, washes, extracts, dries and evaporates under reduced pressure until obtaining 3.18 g of desalified product in the form of an oil.

$$[\alpha_D] = -93^\circ \text{ (c = 0.62\% CH}_3\text{OH)}$$

This product is repurified by mixing 2.85 g of this product with 30 mL of cyclohexane and 2.8 g of silica for 10 mins. After treatment, one collects 2.3 g of colorless oil.

b) Formation of the hydrochloride

4(S)[4 α (R*),5 α]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone hydrochloride

Dropwise, at 0-5°C, one adds 4 mL of 2N hydrochloric acid in isopropyl ether to 2 g of the product obtained in the preceding in 40 mL of isopropyl ether and maintains for 15 min at this temperature. One evaporates under reduced pressure until obtaining 2.29 g of the expected hydrochloride.

c) Hydrogenolysis

(4(S)-cis) 4-amino-5-ethoxy-dihydro-2(3H)-furanone hydrochloride

To a suspension of 2.29 g of the hydrochloride obtained above in 40 mL of tetrahydrofuran, one adds 1 mL of water and then 300 mg of palladium on charcoal at a concentration of 10%. One stirs under 1.5 bar of hydrogen for 5 h. After filtration and rinsing with the tetrahydrofuran/water mixture, one evaporates under reduced pressure at 45°C. One obtains 1.40 g of the expected product.

$$[\alpha_D] = -87^\circ 4 \text{ (c = 1\% CH}_3\text{OH)}$$

1,22	(t)	CH_2CH_3
2,58	(dd, J=8 ^E et 17,5) ;	
2,70	(dd, J=8 ^E et 17,5) ;	CH_2 en 3 de la furanone ^A
4,14 ^F	(dt, J=5,5 et 8)	CH en 4 de la furanone ^B
3,61 à 3,9	(m)	CH_2CH_3
5,71	(d, J=5,5)	CH en 5 de la furanone ^C
8,69	(sl)	3H mobiles ^D

Key:	A	Position 3 of the furanone
	B	Position 4 of the furanone
	C	Position 5 of the furanone
	D	Mobile
	E	And
	F	To

Stage 7: Formation of the allyl carbamate

(2R-cis) 2-propenyl (2-ethoxy-tetrahydro-5-oxo-3-furanyl) carbamate

At +5°C, in an inert atmosphere, one adds 1 mL of 99% allyl chloroformate and then 2 mL of pyridine to 1.3 g of the product obtained in the preceding stage in 50 mL of dichloromethane, one stirs for 1 h and 40 min at this temperature, and then adds 0.3 mL of allyl chloroformate and 0.6 mL of pyridine. One stirs for 16 h at room temperature, pours in water, extracts with dichloromethane, washes, dries and evaporates under reduced pressure until obtaining 1.62 g of crude product which one recrystallizes in isopropyl ether. One obtains 1.34 g of the expected product.

$$[\alpha_D] = -52.4^\circ \text{ (c = 1\% CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

1, 26	(t)		CH ₂ CH ₃
2, 47	(dd, J=10	et 17, 5) ;	
2, 84	(dd, J=8, 5	et 17, 5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone (A)
3, 67	(dq) et 3, 92	(dq)	CH ₂ CH ₃
4, 55	(m)		CH en 4 de la furanone (B)
4, 59	(dl)		CH ₂ -CH=CH ₂
5, 45	(d, J=5, 5)		CH en 5 de la furanone (C)
5, 25	(dq) et (5, 33	(dq)	CH ₂ -CH=CH ₂
5, 30	masqué	(D)	N-H
5, 93	(E) (m)		CH ₂ -CH=CH ₂

Key: A Position 3 of the furanone
 B Position 4 of the furanone
 C Position 5 of the furanone
 D And
 E Masked

Example 3: 4(S)[4α(S*),5α]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone dichloroacetate

Stage 1: Michael addition

4(R*) dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone

Over approximately 1 h 30 min with stirring and in an inert atmosphere, maintaining the temperature at $0 \pm 2^\circ\text{C}$, one adds 20 mL of R(+)-1-phenylethylamine (19.06 g) to a solution of 20 g of racemic ethoxyfuranone in 156.8 mL of isopropanol and 3.2 mL of water and stirs for 24 h at this temperature.

Stage 2: Division of the two trans diastereoisomers: obtaining the (4S, 5S) trans diastereoisomer 4(S)[4 α (S*),5 β]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone trichloroacetate

To the preceding solution (the product is not isolated), one adds the solution consisting of 25.55 g of trichloroacetic acid in 39.2 mL of isopropanol and 0.8 mL of demineralized water, one allows the temperature to change to 20-22°C, and observes crystallization of the salt after the introduction is finished. This suspension is maintained for 24 h at 20 \pm 2°C; then the product is spun dry and washed with isopropanol containing 2% water. One obtains 18 g of the expected product.

1, 15	(t)		O-CH ₂ -CH ₃
1, 75	(d, J=7)		Ph-CH(CH ₃)-N
2, 78	(dd, J=8, 5 et 18, 5) ;	(B)	CH ₂ en 3
3, 05	(dd, J=4 et 18, 5) ;	(A)	
3, 43	(ddd, J=2, 4 et 8, 5) ;		H ₄
3, 59 (dq) 1H, 3, 79 (dq) 1H ;			O-CH ₂ -CH ₃
4, 29	(q, J=7) ;		Ph-CH(CH ₃)-N
5, 77	(d, J=1, 5) ;		H ₅
7, 42 \hat{a} 7, 57 (5H)			H aromatiques (C)
9, 80 (F) large (E)			H mobile (D)

Key: A In Position 3
 B And
 C Aromatic
 D Mobile
 E Broad
 F To

Stage 3: Epimerization: obtaining the (4S, 5R) diastereoisomer

4(S)[4 α (S*),5 α]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone

In a nitrogen atmosphere, maintaining the temperature at 20 \pm 2°C, one adds 45 mL of methane sulfonic acid in a suspension of 50 g of the (4S, 5S) trichloroacetate obtained in the preceding stage in 150 mL of toluene, one maintains for 2 h at 20 \pm 2°C, and after having lowered the temperature to 0+5°C [sic], one adds 111 mL of triethylamine over 1 h and 30 min. After a sequence of washing, extraction and drying, one obtains 400 mL of a solution containing an 85/15 mixture of cis/trans isomer.

Stage 4: Formation of the salt of dichloroacetic acid of the (4S, 5R) cis diastereoisomer

4(S)[4 α (S*),5 α]-dihydro-5-ethoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-2(3H)-furanone dichloroacetate

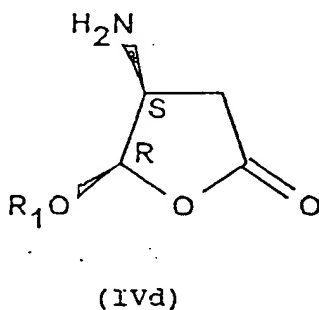
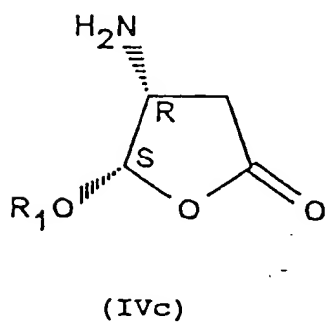
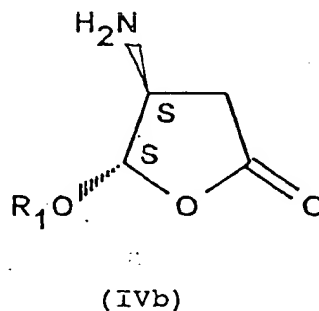
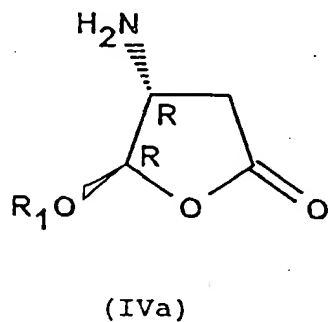
One adds 10 mL of dichloroacetic acid to 400 mL of the preceding solution, concentrates to 6 volumes, observes crystallization, and maintains with stirring at $20 \pm 2^\circ\text{C}$ for 2 h in a nitrogen atmosphere. After washing with toluene, one obtains 32.8 g of expected product.

1,21	(t)	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
1,72	(d, J=6, 5)	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}$
2,77	(dd, J=8, 5 et 17) ;	CH_2 en 3 ^(A)
2,97	(dd, J=11 et 17) ;	
3,76	(m) ;	H_4
3,34 (dq), 3,66 (dq) ;		$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
4,27	(q, J=6, 5) ;	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}$
4,88	(d, J=5) ;	H_5
5,95 (s) ;		CHCl_2
7,42 (m) 3H, 7,51 (m) 2H ;		H aromatiques ^(B)
9,79 (sl)		2H mobiles ^(C)

Key: A In Position 3
 B Aromatic
 C Mobile
 D And

Claims

1. Compounds with formula (IVa), (IVb), (IVc) or (IVd) which follow:



in which R_1 is an alkyl group containing 1 to 4 carbon atoms or a phenylalkyl group containing 7 to 11 carbon atoms, as well as their addition salts with the acids.

2. A compound with formula (IVd), as defined in Claim 1, as well as its addition salts with the acids.

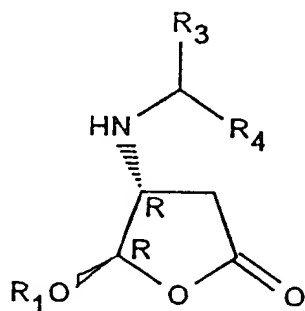
3. A compound with formula (IVd) according to Claim 2 in which R_1 is an ethyl group, as well as its addition salts with the acids.

4. A process for the preparation of compounds with formula (IVa), (IVb), (IVc) or (IVd) as defined in Claim 1, characterized by the fact that it contains at least one of the following steps:
a) reaction of an arylamine with formula $R_3R_4CHNH_2$ in which R_3 is a hydrogen atom or an alkyl group containing 1 to 4 carbon atoms and R_4 is an aryl group which is possibly substituted, with a racemic alkyloxyfuranone with formula (II):

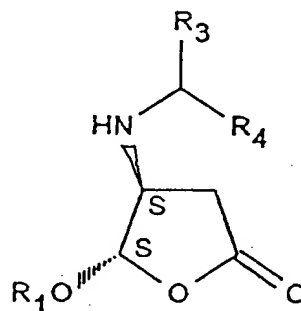


in which R_1 is an alkyl group containing 1 to 4 carbon atoms, or a phenylalkyl group containing 7 to 11 carbon atoms,

and obtaining the (4R, 5R) and (4S, 5S) trans isomer compounds respectively with formulas (IIIa) and (IIIb)



(IIIa)

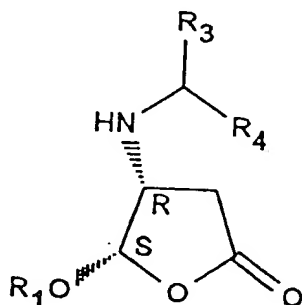


(IIIb)

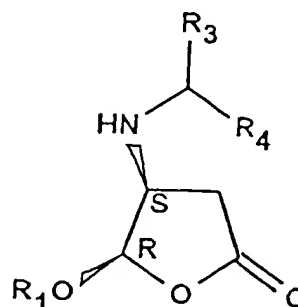
which then

- are separated by crystallization, if necessary performing one or more salifying reactions,
- or, when R_3 is a hydrogen atom, are divided by the action of an optically active acid,

b) if necessary, epimerization reaction of the compound with formula (IIIa) or (IIIb), salified or not salified, in the presence of an acid, in order to obtain the (4R, 5S) or (4S, 5R) cis isomer compound with formula (IIIc) or (IIId), which is salified if necessary,



(IIIc)

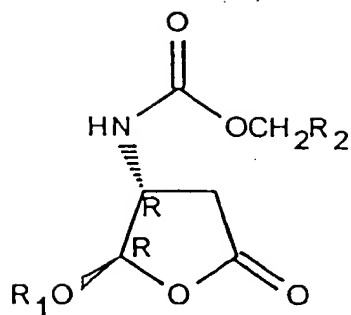


(IIId)

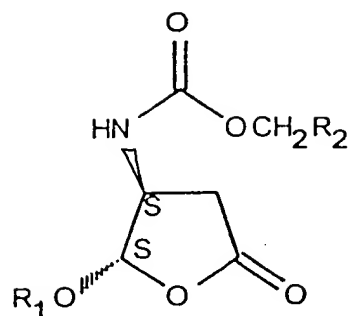
c) hydrogenolysis reaction,

- either with the (4R, 5R) or (4S, 5S) trans isomer with formula (IIIa) or (IIIb), salified or not salified, in order to obtain the compound with formula (IVa) or (IVb) in the form of the (4R, 5R) or (4S, 5S) trans isomer, which is salified and/or protected if necessary,
- or with the (4R, 5S) or (4S, 5R) cis isomer with formula (IIIc) or (IIId), salified or not salified, in order to obtain the compound with formula (IVc) or (IVd) in the form of the (4R, 5S) or (4S, 5R) cis isomer, which is salified and/or protected if necessary.

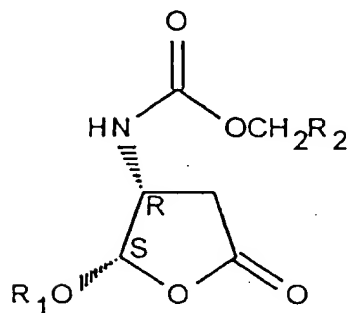
5. Process according to Claim 4, characterized by the fact that the protection reaction of the amines with formula (IVa), (IVb), (IVc) or (IVd), salified or not salified, is done by the action of a chloroformate with formula $\text{Cl-CO-O-CH}_2\text{-R}_2$, R_2 representing a tert-butyl, ($\text{C}_2\text{-C}_4$) alkenyl, ($\text{C}_2\text{-C}_4$) alkynyl or phenyl radical, substituted or not substituted, in order to obtain the compounds formula (Ia), (Ib), (Ic) or (Id), respectively in the form of the (4R, 5R), (4S, 5S) trans or (4R, 5S), (4S, 5R) cis diastereoisomers, which are salified if necessary,



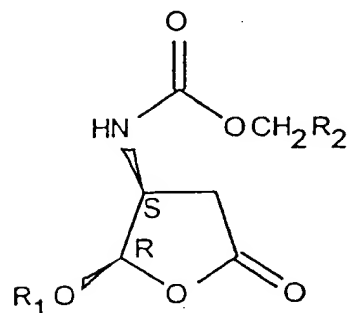
(Ia)



(Ib)



(Ic)



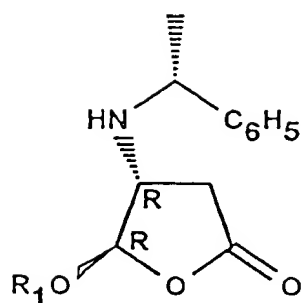
(Id)

6. Process according to Claim 4, characterized by the fact that the separation by crystallization of the compounds with formulas (IIIa) and (IIIb) as defined in Claim 4 takes place:

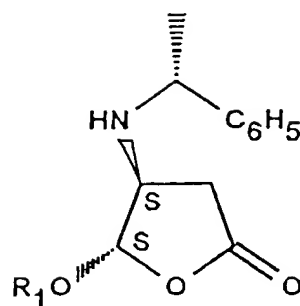
- a) by the action of trichloroacetic acid, in order to obtain the corresponding salt with formula (IIIa) or (IIIb),
- b) then by reaction of monochloroacetic acid with the parent solution in order to obtain the salt corresponding to the other diastereoisomer with formula (IIIa) or (IIIb).

7. Process of preparation according to Claim 4, of compounds with formula (IVd) as defined in Claim 2 or of compounds with formula (Id) as defined in Claim 5, characterized by the fact that it contains at least one of the following steps:

- a) reaction of phenylethylamine S with the compound with formula (II), in order to obtain the compounds with formulas (III'a) and (III'b) which follow:

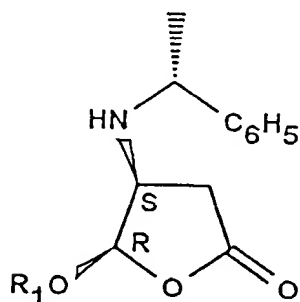


(III'a)



(III'b)

- b) division of the trans stereoisomers with formulas (III'a) and (III'b) by the action of trichloroacetic acid in order to obtain the stereoisomer (III'a) (4R, 5R) in the form of a salt of trichloroacetic acid, and then by the action of monochloroacetic acid, in order to obtain the stereoisomer (III'b) (4S, 5S) in the form of a salt of monochloroacetic acid,
- c) if necessary, return to the free amine by action of a base,
- d) epimerization reaction of the (4S, 5S) stereoisomer with formula (III'b) in the presence of an acid in order to obtain a (4S, 5R) cis stereoisomer with formula (III'd):

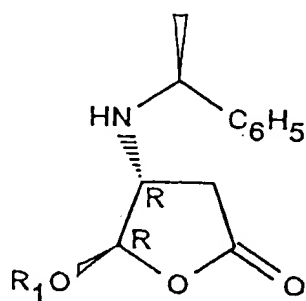


(III'd)

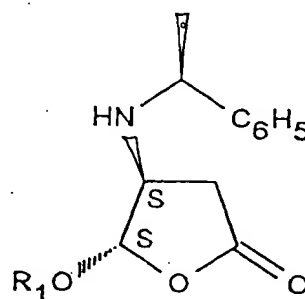
- e) if necessary, crystallization after salifying by the action of monochloroacetic or dichloroacetic acid,
- f) if necessary, return to the free amine by the action of a base,
- g) if necessary, recrystallization after salifying, particularly in the hydrochloride form,
- h) hydrogenolysis of the (4S, 4R) cis stereoisomer with formula (III'd) in order to obtain the compound with formula (IVd) in the form of the (4S, 5R) cis diastereoisomer,
- i) if necessary, reaction of allyl chloroformate with the compound with formula (IVd) in order to obtain the compound with formula (Id) in the form of the (4S, 5R) cis diastereoisomer, with R_2 representing $-\text{CH} = \text{CH}_2$.

8. Process of preparation according to Claim 4 of the compounds with formula (IVd) as defined in Claim 2 or of the compounds with formula (Id) as defined in Claim 5, characterized by the fact that it contains at least one of the following steps:

a) reaction of phenylethylamine R with the compound with formula (II), in order to obtain the compounds with formulas (III"a) and (III"b) which follow:



(III"a)

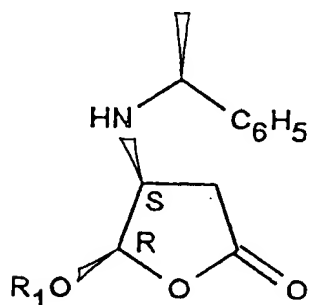


(III"b)

b) division of the trans stereoisomers with formulas (III"a) and (III"b) by the action of trichloroacetic acid in order to obtain the (4S, 5S) (III"b) stereoisomer in the form of a salt of trichloroacetic acid, then by the action of monochloroacetic acid in order to obtain the (4R, 5R) (III"a) stereoisomer in the form of a salt of monochloroacetic acid,

c) if necessary, desalifying by the action of a base,

d) epimerization reaction of the (4S, 5S) stereoisomer with formula (III"b) in the presence of an acid in order to obtain the (4S, 5R) cis stereoisomer with formula (III"d):



(III"d)

e) if necessary, crystallization after salifying by action of an acid such as monochloroacetic or dichloroacetic acid,

f) if necessary, return to the free amine by the action of a base,

g) if necessary, recrystallization after salifying, particularly in the form of a hydrochloride,

h) hydrogenolysis of the (4S, 5R) cis stereoisomer with formula (III"d), in order to obtain the compound with formula (IVd) in the form of the (4S, 5R) cis diastereoisomer,
 i) if necessary, reaction of the allyl chloroformate with the compound with formula (IVd) in order to obtain the compound with formula (Id) in the form of the (4S, 5R) cis diastereoisomer, R_2 representing a $-CH=CH_2$ radical.

9. Process as defined in any one of Claims 4 to 8, characterized by the fact that the addition of the amine to the compound with formula (II) as defined in Claim 4 is carried out in dimethylformamide or aqueous isopropanol.

10. Process as defined in any one of Claims 4 to 8, characterized by the fact that the epimerization reaction is carried out with tin tetrachloride or methanesulfonic acid.

11. Process as defined in any one of Claims 4 to 8, characterized by the fact that the R_1 is an ethyl radical.

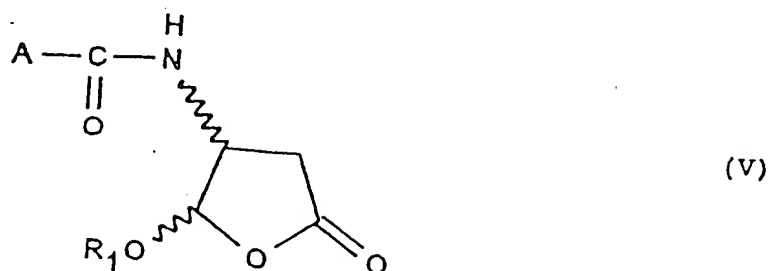
12. Process as defined in any one of Claims 8 to 11, characterized by the fact that the division of the trans stereoisomers with trichloroacetic acid (step b) is carried out in aqueous isopropanol.

13. Process as defined in any one of Claims 8 to 11, characterized by the fact that the epimerization reaction of the (4S, 5S) stereoisomer with formula (III"b, step d) is carried out in the presence of methanesulfonic acid in toluene.

14. Process as defined in any one of Claims 8 to 11, characterized by the fact that the crystallization (step e) is carried out by the action of dichloroacetic acid in toluene.

15. Use:

either of the compounds with formula (IVa), (IVb), (IVc) or (IVd) as defined in Claim 1 or coming from the process as defined in Claim 4,
or of the compounds with formula (Ia), (Ib), (Ic) or (Id) coming from the process as described in Claim 5 in amidization reactions using an acid with the formula $A-COOH$ in order to obtain a compound with formula (V) which follows:



A representing any organic radical.

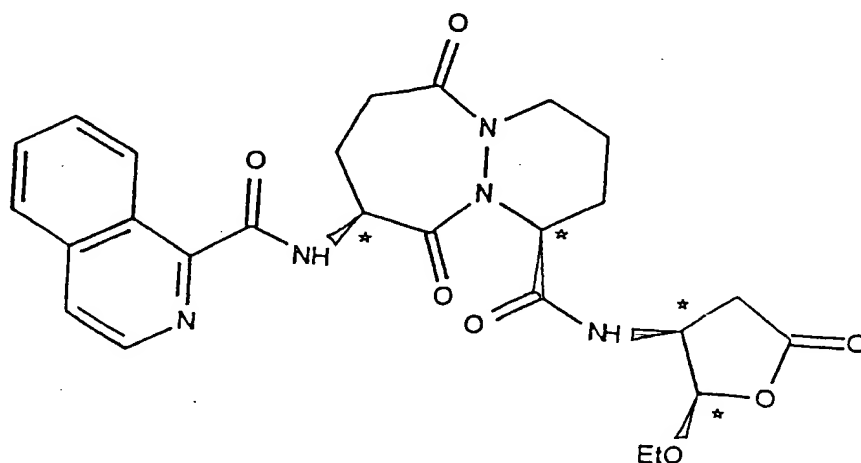
16. Use:

either of the compounds with formula (IVb) or (IVd) as defined in Claim 1 or coming from the process as defined in Claim 4,
or of the compounds with formula (Ib) or (Id) coming from the process as described in Claim 5 in the synthesis of compounds with formula (V) which have interleukin converting enzyme inhibitor activity.

17. Use:

either of the compound with formula (IVd) with R_1 = ethyl as defined in Claim 3 or coming from the process as defined in Claim 7 or 8,
or of the compound with formula (Id) with R_1 = ethyl coming from the process as described in Claim 5 in the preparation of a compound with formula (V) which has interleukin converting enzyme inhibitor activity.

18. Use according to Claim 17 of the compounds with formula (IVd) or (Id) as defined in Claim 17 in the preparation of the compound with formula (V) which has the following structure:



19. Compounds with formulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), as new intermediate compounds, as well as their addition salts with acids, with the exception of the compounds with formulas (III'a) and (III'b) as defined in Claim 8 with R_1 = methyl.